MILLER'S REVIEW *of* CRITICAL VACCINE STUDIES

400 Important Scientific Papers *Summarized* for Parents and Researchers

Neil Z. Miller

Foreword by
Gary Goldman, PhD

"I recommend this book to any parent who has questions about vaccines and wants to be factually educated to make informed decisions."
—Gabriel Cousens, MD, MD(H), DD

Louvor para…

Revisão de Miller dos Estudos Críticos de Vacinas: 400 artigos científicos importantes resumidos para pais e Pesquisadores

" *A Revisão de Miller dos Estudos Críticos de Vacinas* confirma que a verdade é teimosa e eventualmente vence. No debate em todo o mundo e EUA entre fato baseada emciência da vacina e pseudociência farmacêutica, política e da mídia, agora temos um documento poderoso que deixa claro para qualquer pai ou cientista sincero que as vacinas não são apenas inadequadas e inseguras, mas ativamente interrompem o desenvolvimento imunológico, neurológico e cerebral normal. As vacinas aumentaram as taxas de doenças agudas e crônicas, alergias, asma, convulsões, transtorno de déficit de atenção, doenças autoimunes, diabetes tipo 1, autismo, hospitalizações, morte súbita de bebês e uma variedade de outras condições adversas de saúde. Com esses fatos, não é de se admirar que os Estados Unidos, que têm as mais altas necessidades de vacinas, tenham a maior quantidade de crianças com doenças crônicas e doentes do mundo industrializado. Além disso, este livro resume as pesquisas sobre a ecologia de microrganismos, mostrando-os sendo alterados por vacinas em direção a umaresultado prejudicial à saúde . O fenômeno da 'substituição da cepa' criou patógenos mais virulentos e resistentes à vacina (semelhantes às bactérias resistentes aos antibióticos e à tuberculose, que estão causando mortes). Este livro é tão preciso e empolgante ao tratar da controvérsia da vacina que o li em uma noite. Neil Miller fez um trabalho extraordinariamente magistral ao reunir esses fatos sobre vacinas, destacando as questões morais e éticas que estão sendo levantadas. Recomendo este livro a qualquer pai que tenha dúvidas sobre vacinas e queira ser instruído sobre fatos para tomar decisões informadas. "

—Rabbi Gabriel Cousens, MD, MD (H), DD

"O pesquisador e autor, Neil Miller, vasculhou e resumiu os estudos publicados sobre vacinas para você, leitor. Em nenhum outro lugar se pode encontrar uma compilação tão organizada e concisa de pesquisas sobre vacinas. Miller não apenas tem uma compreensão profunda da ciência e das questões em questão, mas também tornou este livro fácil de consultar e citar. Na verdade, não existe nenhum outro guia como este. Para todos que entrarem em contato comigo no futuro em busca de evidências científicas sobre vacinas, vou recomendar *a Revisão de Miller dos Estudos Críticos de Vacinas* . "

—Toni Bark, MD, MHEM, LEED AP, diretor anterior do pronto-socorro pediátrico do Hospital Michael Reese

"O livro de Neil Miller é um tour de force e uma voz de clarim defendendo o princípio de advertência: ' *Na dúvida, minimize o risco.* 'Tragicamente, esta é uma sabedoria inteiramente perdida em nossos representantes eleitos devido aos lobistas persuasivos da Big Pharma. Nessas páginas, você tem dados poderosos e inequívocos que expõem a miríade de problemas com vacinações, bem como com funcionários do governo que forçam essas injeções não comprovadas e perigosas em crianças indefesas vulneráveis - e em breve, se a legislação recente não for revertida, em todos os cidadãos americanos . Muitos cientistas vivos hoje sabem que algo está, de fato, podre no estado de nosso complexo industrial médico. Nós, cientistas e médicos com orientação científica, confiamos na literatura científica revisada por pares , mas muitas vezes esse tesouro é comprometido por gritantes conflitos de interesse. Agora, o Sr. Miller examinou cuidadosamente a literatura e revelou a verdade sobre o assunto. No momento, as críticas feitas aos oponentes das vacinações são ataques pessoais ad hominem insubstanciais. Vamos falar de ciência. Leia este livro. A verdade manterá você e seus filhos protegidos. "

—Bradford S. Weeks, MD

"Se você confia nas vacinas para protegê-lo sem danos, então você precisa ler este livro. Miller fornece um

uma infinidade de artigos científicos revisados por pares mostrando as lacunas no alegado dogma 'as vacinas são seguras e eficazes'. Se, após ter lido as informações aqui contidas, você ainda acredita que as vacinas devem ser administradas à força a todas as crianças, ou que você deve consentir cegamente com todas as vacinas recomendadas para adultos, sua decisão permanecerá para sempre um mistério para mim. "

—Robert Jay Rowen, MD, Fundador da Medical Freedom nos EUA, ex-membro do Conselho Médico do Estado do Alasca, Conselho Elegível (Anteriormente Certificado) em Medicina Familiar e Emergencial

"Quando me formei na faculdade de medicina, o reitor disse à minha classe: 'Acabamos de lhe ensinar as informações médicas mais atualizadas . Infelizmente, pelo menos 50% do que ensinamos a você estava errado. É seu trabalho sair pelo mundo e descobrir qual parte estava certa e qual era errada. ' Acho que o reitor pode ter subestimado a parte errada. *A revisão de Miller sobre os estudos críticos de vacinas* destrói a afirmação freqüentemente repetida de que 'as vacinas são seguras e eficazes para todos'. Este livro deve ser leitura obrigatória para todos os médicos, estudantes de medicina e pais. A leitura deste livro permitirá que você faça escolhas melhores ao considerar a vacinação. "

—David Brownstein, MD, Diretor Médico, Centro de Medicina Holística, West Bloomfield, MI

"Na faculdade de medicina, somos treinados para que as vacinas sejam seguras e eficazes e para ignorar as reações adversas listadas nas bulas dos fabricantes, uma vez que é apenas jargão de advogados. Em seguida, recebemos o calendário de vacinas para implementar e pedimos aos nossos pacientes que leiam um formulário de uma página que minimiza qualquer risco, para que possamos chamar isso de consentimento informado. O livro de Neil Miller oferece uma ótima revisão de estudos que mostram o outro lado. Para dar o consentimento informado adequado, devemos conhecer os benefícios *e riscos* . Espero que, com a consciência dos riscos reais, nos quais estamos apenas na ponta do iceberg graças à dissonância cognitiva, possamos pelo menos estratificar melhor os riscos de nossos pacientes mais vulneráveis para que possamos diminuir os danos colaterais enquanto tentamos satisfazer o desejo para 'proteger o bem maior.' "

—Cammy Benton, MD, ABIHM

"Embora todos os estudos publicados devam ser cuidadosamente examinados quanto à confiabilidade, a *Miller's Review* oferece uma amostra significativa (n = 400) de investigações que provavelmente quebrarão o consenso feliz das agências governamentais sobre os supostos benefícios da 'imunização' considerada como um *todo* (ao invés de uma série de produtos farmacêuticos distintos que requerem avaliações *individuais* complexas para determinar objetivamente seus benefícios, perigos e custos). As vacinas são promovidos como um all-out ofensivo, principalmente para a maior vantagem dos fabricantes e seus obligees profissionais: peritos da agência, acadêmicos e profissionais de saúde em sua maioria ".

—Marc Girard, MD, MSc, consultor independente para a indústria farmacêutica

"Este é um trabalho bem pesquisado que levanta uma série de considerações importantes sobre nossas práticas atuais de vacinação. Por meio de estudos com comentários, o leitor é conduzido em uma jornada que ignora a visão típica míope que nossa sociedade tem em relação às vacinas ".

—Brandon Horn, PhD, JD, LAc, Diretor Acadêmico, American University of Complementary Medicine

" *A Revisão de Miller dos Estudos Críticos de Vacinas* é o acúmulo mais abrangente e coerente de pesquisas revisadas por pares sobre questões de vacinas e imunidade natural que eu já encontrei. Uma leitura obrigatória para pais, professores, médicos e outros profissionais de saúde. "

- Dr. Tyson Perez, quiroprático pediátrico

Miller's Review of Critical Vaccine Studies

400 Important Scientific Papers Summarized for Parents and Researchers

Neil Z. Miller

New Atlantean Press
Santa Fe, New Mexico

Miller's Review of Critical Vaccine Studies

400 Important Scientific Papers Summarized for Parents and Researchers

by Neil Z. Miller

ISBN: 978-188121740-4

Dados de Catalogação na Publicação da Biblioteca do Congresso

Miller, Neil Z., autor.
Revisão de Miller sobre estudos críticos de vacinas: 400 artigos científicos importantes resumidos para pais e pesquisadores / Neil Z. Miller.
p. ; cm.
Revisão de estudos críticos de vacinas
Inclui referências bibliográficas e índice.
ISBN 978-1-881217-40-4
I. Título. II. Título: Revisão de estudos críticos de vacinas.

Aviso / Isenção de Responsabilidade / Divulgação

- As informações neste livro - *Revisão de Miller sobre Estudos Críticos de Vacinas* - são apenas para fins educacionais e informativos e não têm a intenção de substituir os cuidados e conselhos médicos. Profissionais de saúde licenciados estão disponíveis para esse fim.
- O autor tem se esforçado para resumir com precisão os artigos científicos que são críticos às vacinas. No entanto, podem ocorrer erros. Portanto, os leitores devem verificar todos os dados e referências neste livro.
- Algumas das informações apresentadas neste livro podem conflitar com os dados apresentados em outros lugares. Portanto, os leitores são incentivados a buscar orientação profissional na avaliação de informações contraditórias, complexas ou confusas. Se você estiver grávida ou tiver outras condições especiais que requeiram atenção médica, consulte seu médico.
- *A Revisão de Miller dos Estudos Críticos de Vacinas* não é endossada pelos fabricantes de vacinas, pela Academia Americana de Pediatria, FDA, CDC ou qualquer outra organização federal, estadual ou "oficial". Para obter informações oficiais sobre vacinas, entre em contato com os fabricantes de vacinas, FDA, CDC e Organização Mundial da Saúde.
- As recomendações de vacinas mudam rapidamente. Os calendários de vacinação são revisados periodicamente. Portanto, o FDA e o CDC devem ser consultados para obter as informações mais atualizadas sobre quem deve ou não receber vacinas, em que idades e o número de doses.
- *A revisão de Miller* não recomenda a favor ou contra as vacinas. Os pais e outras pessoas interessadas são responsáveis por tomar essas decisões. As informações neste livro tendem a encontrar falhas nas vacinas, portanto, os leitores são aconselhados a equilibrar os dados apresentados aqui com os dados apresentados por fontes "oficiais" de informações sobre vacinas, incluindo fabricantes de vacinas, FDA, CDC e Organização Mundial da Saúde.
- Qualquer manchete ou declaração neste livro alegando que uma vacina *causou* um evento indesejável indica que ela precedeu o evento e há evidências científicas de sua influência real ou contribuinte. Leia o artigo original para esclarecimento das conclusões dos autores. As informações neste livro foram compostas de acordo com as melhores práticas de uso justo.

Conteúdo

Prefácio

Gary Goldman, PhD

Nos tempos modernos, avanços sem precedentes na área médica - como próteses de joelho e quadril - melhoraram nossa qualidade de vida. Procedimentos médicos de emergência salvaram inúmeras vidas ao restaurar órgãos e tecidos danificados ou feridos. Quando meus três filhos eram pequenos, eu acreditava que as vacinas também eram uma maravilha médica, e eles receberam todo o complemento de vacinas conforme prescrito pelo médico de acordo com o esquema de vacinação recomendado. Então, quando fui contratado pelo Departamento de Serviços de Saúde do Condado de Los Angeles *(Unidade de Controle de Doenças Transmissíveis Agudas)* , para ajudar a conduzir estudos epidemiológicos da doença da varicela na comunidade local conhecida como Antelope Valley (que consistia em aproximadamente 300.000 residências principalmente em Palmdale e Lancaster, Califórnia), fiquei emocionado em participar. Eu estaria trabalhando em um dos três locais de vigilância ativa financiados pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) para estudar o impacto da vacina contra varicela recém-recomendada, que estava sendo introduzida na população infantil dos Estados Unidos. Era

1995, e com entusiasmo refleti sobre a perspectiva de que os dados deste projeto de pesquisa não fossem apenas úteis para a comunidade em que minha família e eu morávamos, mas também forneceriam uma visão sobre como o CDC formula políticas nacionais em relação à varicela vacina.

Atuei como Analista de Epidemiologia. Todos os resultados positivos e tendências que relatei foram rapidamente revisados e subsequentemente publicados em artigos de periódicos médicos cuja autoria homenageou funcionários do CDC, médicos atuando como co- investigadores principais , o diretor do projeto, eu e os assistentes de coleta de dados. Ao final de cinco anos, após a vacinação generalizada contra a varicela, nossos dados demonstraram um declínio de 80% na doença da varicela na comunidade. Além disso, a vacina contra a catapora parecia ser segura. Minhas avaliações de desempenho foram excelentes e fui incentivado a contribuir com investigações adicionais que poderiam levar a novas publicações.

No final de 1999, enfermeiras de longa permanência em escolas locais estavam relatando casos de herpes zoster ocorrendo entre crianças, onde anteriormente tais relatos de caso eram extremamente raros. Com base nesta observação, recomendei que as telhas fossem adicionadas ao nosso projeto de vigilância ativa. Os relatos de casos de herpes zoster devem ter sido coletados desde o início do projeto, uma vez que tanto a varicela quanto a zona são causadas pelo mesmo vírus varicela zoster. Depois de experimentar um caso de catapora, o vírus permanece dormente até que a imunidade mediada por células do corpo declina a um certo nível, momento em que o vírus varicela zoster pode ser reativado como herpes zoster. Cada vez que um adulto é exposto a uma criança com varicela, o adulto recebe um reforço imunológico exógeno (externo) que ajuda a suprimir ou adiar o aparecimento de herpes, servindo assim como

benefício valioso para o adulto que pode produzir um efeito protetor que dura muitos anos.

Minha observação da relação entre varicela e herpes zoster não era nova. Em 1965, o Dr. Hope-Simpson, atuando como médico em Cirencester, Inglaterra, estudou o herpes zoster entre a população local. [*Proc R Soc Med* 1965; 58: 9-20.] Ele foi o primeiro a propor a hipótese de que as taxas, ou incidência, de herpes zoster em cada grupo de idade talvez se devessem à exposição desse grupo a casos de varicela. Usando as taxas de incidência aproximadas, a taxa de herpes zoster entre crianças de 1 a 10 anos e entre adolescentes de 11 a 19 anos foi a mais baixa, porque muitas dessas faixas etárias contraíram varicela e tiveram reexposição frequente à doença. Durante a idade adulta, a incidência de herpes-zoster quadruplicou aos 50 anos, devido à diminuição da exposição dos adultos mais velhos a crianças com varicela. Assim, embora se pensasse que o herpes aumentava com o início da velhice, na realidade, o herpes aumentou à medida que os adultos tiveram menos contato com crianças infectadas com varicela, o que por sua vez causou uma diminuição no aumento subclínico. Em um estudo com médicos que mantinham contato frequente com crianças, os resultados demonstraram que a taxa de herpes zoster era de um quarto a um oitavo daquela de outros adultos na mesma faixa etária na população geral que normalmente tinha exposição menos frequente. [*Kansenshokagu Zasshi* 1995; 69 (8): 908-12.]

Depois de coletar dois anos de relatos de casos de herpes zoster na comunidade, observei que a incidência de herpes zoster entre crianças não vacinadas que haviam contraído varicela era anormalmente alta, aproximando-se da taxa observada em adultos. Este foi um resultado agourento que indica que a vacinação universal contra a varicela pode ter o efeito de aumentar a incidência de herpes zoster por um período de 50 ou mais anos entre adultos que tiveram um caso anterior de varicela - geralmente um caso benigno na juventude. Uma vez que cerca de 25% dos custos médicos associados ao vírus varicela zoster são devidos à varicela e cerca de 75% ao herpes zoster, qualquer aumento no herpes zoster facilmente compensaria qualquer benefício de custo associado a uma redução nos casos de varicela.

O CDC justificou sua recomendação de que todas as crianças americanas recebam uma vacina contra a catapora com base na economia de custos para a sociedade atribuída aos pais não terem que ficar em casa para cuidar de seu filho com catapora. Outras suposições iniciais de custo / benefício que justificaram a vacinação contra varicela incluíram 1) um custo de vacina de $ 35, 2) uma vacina que oferece proteção vitalícia e 3) nenhum efeito deletério na epidemiologia do herpes zoster. Todas essas suposições provaram ser inválidas. O custo atual da vacina é de aproximadamente US $ 100, uma política de vacinação de duas doses foi instituída devido à ocorrência de doença de surto de varicela (crianças vacinadas ainda contraíam varicela), e pesquisas recentes sobre a incidência de herpes zóster apoiam a hipótese do Dr. Hope-Simpson de que exposições A varicela tem um efeito protetor para suprimir ou prevenir a reativação do herpes zoster em adultos. [*Am J Epidemiol* 2013; 77 (10): 1134-42.] Em vez de interromper a vacinação universal contra varicela de crianças nos EUA, o CDC adicionou uma segunda dose de reforço para crianças e introduziu uma vacina contra herpes zoster para adultos mais velhos (que anteriormente receberam reforços de sua imunidade em nenhum devido aos surtos anuais de varicela em suas comunidades).

Eu preparei um artigo para revisão e subsequente publicação resumindo os primeiros dois anos de

dados de telhas. Essa revisão nunca foi divulgada e fui instruído a não prosseguir com nenhuma investigação adicional sobre as taxas de telhas no Vale do Antelope. Eu não queria me envolver em fraude de pesquisa, então pedi demissão após oito anos de emprego e procurei publicar o outro lado dos dados de pesquisa que eu sentia que estavam sendo suprimidos. No entanto, antes de ter vários artigos publicados na revista *Vaccine,* recebi um aviso do departamento jurídico do condado de Los Angeles para "cessar e desistir".

Com a ajuda de um advogado experiente, superei a objeção do CDC de que os dados eram confidenciais e esses estudos foram publicados. (Alguns deles estão resumidos neste livro.) O CDC também questionou indevidamente a metodologia que usei e os resultados que obtive. No entanto, vários anos depois, eles publicaram um artigo sobre herpes zoster usando uma metodologia semelhante à especificada em meus artigos que eles haviam criticado anteriormente. O CDC apresentou taxas de incidência de herpes zoster muito próximas às que eu havia publicado após minha demissão. [*Vaccine,* 25 de março de 2013; 31 (13): 1683, Tabela 1.]

Na comercialização da vacina contra varicela, o fabricante da vacina usou comerciais destacando que uma criança poderia morrer de varicela. A chance de isso ocorrer é quase a mesma de uma criança ser atingida por um raio. Infelizmente, a pesquisa de vacinas é amplamente financiada pelas empresas farmacêuticas que produzem a vacina ou por agências de saúde que têm conflitos de interesse com essas empresas. (Os estudos que confirmam esses conflitos de interesse estão resumidos neste livro.) Além disso, muitos estudos patrocinados pelo CDC e outros estudos que promovem vacinas não fornecem dados brutos para replicar as descobertas, que é um componente necessário da ciência. Assim, as descobertas publicadas em revistas médicas e as afirmações positivas associadas a qualquer vacina são frequentemente propaganda - promoções unilaterais que não revelam quaisquer efeitos negativos, que às vezes podem ser significativos. Por exemplo, um artigo recente de Hooker e Kern et al. encontraram evidências de prevaricação em pesquisas do CDC que pretendem mostrar que o timerosal (um conservante à base de mercúrio adicionado a algumas vacinas) é seguro. Embora mais de 165 estudos examinaram o timerosal e o consideraram perigoso, o CDC afirma que é seguro e não está relacionado ao autismo. A alegação do CDC de que o timerosal é seguro para uso em vacinas e não causa autismo é baseada em apenas seis estudos que patrocinou. Quatro dos estudos retiveram resultados importantes da publicação final e todos eles são metodologicamente incorretos. [*BioMed Research International* 2014; artigo ID 247218.] Essas táticas produzem ciclos contínuos de doença e tratamento.

Após meu trabalho com o Departamento de Serviços de Saúde do Condado de Los Angeles e o CDC, continuei a me envolver na pesquisa de vacinas e descobri que minha experiência com a vacina contra a varicela era apenas a ponta do iceberg. Na verdade, se meus filhos nascessem hoje, eu não permitiria que eles fossem vacinados. As vacinas com seus adjuvantes associados podem causar efeitos adversos graves a longo prazo na forma de doenças autoimunes e outras condições crônicas prejudiciais à saúde. A pesquisa em andamento continua a elucidar as complexidades do sistema imunológico humano, proporcionando uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos responsáveis pelas reações adversas às vacinas. Além disso, o calendário atual de vacinação infantil está muito mais lotado do que os anteriores, com bebês recebendo várias vacinas durante seu

pediátricos bem-bebê visitas. Várias vacinas administradas concomitantemente podem aumentar o risco de morte. [*PloS One* 2011, 26 de janeiro; 6 (1): e16363; *Hum Exp Toxicol* 2012; 31 (10): 1012-21.]

A National Library of Medicine possui uma infinidade de estudos que alertam sobre esses resultados negativos, incluindo a possibilidade de fatalidades relacionadas à vacina, que às vezes podem ser caracterizadas como SIDS - síndrome da morte súbita infantil. Exames toxicológicos detalhados de cérebros e tecidos post-mortem , bem como outras investigações especializadas, de fato documentaram mortes relacionadas à vacina . Ainda assim, há um movimento para tornar a vacinação obrigatória, retirando todas as atuais isenções vacinais, o que efetivamente eliminará a doutrina do consentimento informado, essencial para a preservação dos direitos humanos.

Os custos crescentes com saúde são, em parte, o resultado de pesquisas científicas tendenciosas que apóiam uma lista cada vez maior de vacinas necessárias que, na realidade, têm um custo e benefício para a saúde negativos. Essas vacinas criam um fluxo de renda vitalício que flui para o sistema de saúde, tratando todas as pessoas que apresentam reações adversas à vacina. Cerca de 30.000 notificações de suspeitas de reações adversas à vacina são protocoladas no governo dos Estados Unidos a cada ano e mais de US $ 3,1 bilhões já foram pagos para indenizar as vítimas da vacina e suas famílias.

Por meio de análises independentes, é possível descobrir as mentiras e enganos que emanam da propaganda de relações públicas produzida pelos próprios fabricantes de vacinas e instituições de saúde. Este livro, *a Revisão de Miller's Review of Critical Vaccine Studies,* pode auxiliar o leitor para que qualquer decisão de vacinar ou não seja informada. O autor, Neil Z. Miller, merece elogios por sua ousadia em fornecer material de pesquisa em um formato que pode ajudar os pais e outros pesquisadores em sua investigação das verdades das vacinas, ao mesmo tempo em que obtêm uma compreensão mais circunspecta das compensações associadas às questões das vacinas. Este recurso inestimável com seus resumos diretos dos efeitos prejudiciais que a pesquisa publicada revisada por pares sobre vacinas revelou pode impactar positivamente a saúde e a vida de milhões de crianças, adolescentes e adultos.

Introdução

Muitas pessoas acreditam sinceramente que todas as vacinas são seguras, as reações adversas são raras e não existem estudos científicos revisados por pares mostrando que as vacinas podem causar danos. Uma perspectiva mais razoável, entretanto, é que embora as vacinas possam contribuir para aumentar a imunidade contra doenças específicas, elas também são responsáveis por causar distúrbios autoimunes e outros efeitos prejudiciais de longo prazo que raramente são divulgados. Este livro - *a Revisão de Miller dos Estudos Críticos de Vacinas* - fornece o outro lado da história que não é comumente contado. Ele contém resumos de mais de 400 artigos científicos importantes para ajudar os pais e pesquisadores a aumentar sua compreensão sobre as vacinas.

Os estudos neste livro não apóiam a segurança e eficácia da vacina. Em vez disso, eles fornecem evidências científicas de riscos e prejuízos, confirmando efeitos colaterais adversos ou compensações associadas à vacinação. Por exemplo, a vacina pode diminuir a probabilidade de contrair uma doença contagiosa, ao mesmo tempo que aumenta as chances de desenvolver um distúrbio neurológico, lesão imunológica ou doença cardíaca coronária. Além disso, alergias, convulsões, diabetes e trombocitopenia (uma doença autoimune com risco de vida que causa hemorragia interna) são mais prováveis nas populações vacinadas. As crianças vacinadas também podem estar trocando um risco reduzido de infecções por um risco aumentado de câncer.

A maioria dos artigos científicos resumidos neste livro são estudos revisados por pares publicados em revistas médicas indexadas pela US National Library of Medicine (a maior biblioteca médica do mundo). Eles incluem metanálises, revisões sistemáticas da literatura científica, estudos randomizados controlados com placebo, estudos de coorte, estudos de caso-controle, séries de casos, comentários científicos profissionais e pesquisas com animais. Quase todos os estudos fornecem evidências cruciais da segurança da vacina ou déficits de imunidade.

Muitos dos estudos resumidos neste livro foram publicados em revistas de prestígio ou de alto impacto , como o *Journal of the American Medical Association, New England Journal of Medicine, British Medical Journal, Annals of Medicine, Clinical Infectious Diseases, Emerging Infectious Diseases, Journal of Infectious Diseases, Journal of Internal Medicine, The Lancet, Pediatrics, Journal of Pediatrics, Pediatric Infectious Disease Journal, European Journal of Pediatrics, Vaccine, Epidemiology, American Journal of Epidemiology, European Journal of Epidemiology, International Journal of Cancer* e o *American Journal de Saúde Pública* . Obviamente, isso não significa que os estudos publicados em periódicos muito citados sejam mais valiosos do que os publicados em periódicos menos conhecidos. Todos os estudos devem ser examinados quanto a potenciais pontos fortes e fracos.

Os artigos científicos neste livro estão organizados em 24 capítulos. Cada capítulo contém vários estudos sobre um determinado tópico, como adjuvantes de alumínio, evolução de patógenos,

morte infantil e profissionais de saúde que rejeitam vacinas. Normalmente, há um estudo por página, embora algumas páginas contenham dois ou três estudos. No topo de cada página há um título. A seguir, há uma citação direta tirada do estudo. Isso é seguido pela citação científica. Por fim, uso marcadores para resumir, em minhas próprias palavras, as conclusões pertinentes do artigo.

Muitos dos estudos poderiam ter sido incluídos em outras categorias. Por exemplo, embora haja um capítulo separado sobre sarampo e MMR, existem vários estudos relacionados a MMR nos capítulos sobre alergias, convulsões, trombocitopenia, câncer e vitamina A. Se você estiver procurando por informações sobre uma vacina ou assunto específico que não é coberto por um título de capítulo, o índice pode ser útil.

Descobertas importantes de cada artigo científico revisado neste livro são fornecidas para referência rápida e para contrabalançar os muitos estudos bem divulgados que apregoam as vantagens da vacinação. Esforcei-me para permanecer livre de preconceitos em todos os momentos, com uma ressalva - meu objetivo era resumir os estudos que lançassem luz sobre os aspectos pouco divulgados e impopulares da vacinação. Para leitores com formação científica, incluí taxas de risco, razões de probabilidade, incidência relativa e outras medidas estatísticas quando os valores de p alcançaram significância. Os intervalos de confiança podem ser encontrados nos estudos originais.

Alguns dos estudos resumidos têm conclusões favoráveis em relação às vacinas, embora as descobertas reais no artigo sejam críticas em relação às vacinas. Os autores de artigos de pesquisa costumam dar uma interpretação positiva aos estudos com descobertas indesejáveis. Além disso, os resultados de alguns dos estudos resumidos podem entrar em conflito com os de outros estudos. Existem muitas razões pelas quais estudos sobre o mesmo tópico podem ter resultados contrários. Os estudos podem ser mal elaborados ou conduzidos por pesquisadores com conflitos de interesse que influenciam suas descobertas. Este tópico é discutido no capítulo final.

Eu recomendo fortemente a leitura dos estudos completos reais, que geralmente contêm figuras suplementares, tabelas, dados e discussões não incluídas em meus resumos. Alguns artigos científicos estão disponíveis gratuitamente nas revistas médicas que os publicaram. Outros são pagos, embora um resumo do artigo quase sempre esteja disponível gratuitamente.

Os estudos que apóiam a vacinação não estão incluídos neste livro. Você pode encontrar informações de apoio visitando os sites oficiais dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), a Food and Drug Administration (FDA), a Organização Mundial da Saúde (OMS), os fabricantes de vacinas e conduzindo sua própria pesquisa em revistas médicas . Eu o encorajo a fazer sua própria pesquisa cuidadosa para entender melhor os benefícios e riscos da vacinação.

Neil Z. Miller
Jornalista de pesquisa médica

Horários de vacinação

Os quatro estudos neste capítulo investigaram questões de segurança associadas aos esquemas de vacinação recomendados. O primeiro estudo analisou os calendários de vacinação de 34 países desenvolvidos e encontrou uma correlação significativa entre as taxas de mortalidade infantil e o número de doses de vacina que os bebês recebem. Os países desenvolvidos que requerem mais vacinas tendem a apresentar as piores taxas de mortalidade infantil.

O segundo estudo analisou 38.801 notificações de bebês que tiveram eventos adversos após receber as vacinas. Os bebês que receberam a maioria das vacinas simultaneamente tiveram uma probabilidade significativamente maior de serem hospitalizados ou morrer, quando comparados aos bebês que receberam menos vacinas simultaneamente.

O terceiro estudo comparou crianças totalmente vacinadas com crianças sub-vacinadas (elas não receberam todas as vacinas conforme recomendado). As crianças que foram menos vacinadas tiveram menos visitas a um provedor de saúde para doenças do trato respiratório superior e taxas significativamente mais baixas de consultas ambulatoriais e ao departamento de emergência, em comparação com crianças dentro do prazo, totalmente vacinadas.

No quarto estudo, os cientistas administraram vacinas pediátricas ajustadas à idade em macacos bebês de acordo com o esquema de vacinação infantil recomendado nos Estados Unidos. Os primatas vacinados tinham anormalidades na região do cérebro que afetavam o desenvolvimento social e emocional e um aumento significativo no volume cerebral total. Um aumento acelerado no volume cerebral total entre 6 e 14 meses de idade é um achado consistente para muitas crianças com autismo.

1

As nações desenvolvidas que exigem mais vacinas tendem ter as piores taxas de mortalidade infantil

"Essas descobertas demonstram uma relação contra-intuitiva: as nações que exigem mais doses de vacina tendem a ter taxas de mortalidade infantil mais altas. Uma inspeção mais detalhada das correlações entre as doses da vacina, toxicidade bioquímica ou sinérgica e as taxas de mortalidade infantil é essencial. "

Miller NZ, Goldman GS. **As taxas de mortalidade infantil regrediram em relação ao número de doses de vacinas administradas rotineiramente: existe uma toxicidade bioquímica ou sinérgica?** *Hum Exp Toxicol* 2011; 30 (9): 1420-28.

- Os EUA exigem que as crianças recebam 26 doses de vacina, a maior quantidade do mundo, embora 33 nações tenham melhores taxas de mortalidade infantil.
- Este estudo analisou os calendários de vacinação de 34 países desenvolvidos e encontrou uma correlação significativa entre as taxas de mortalidade infantil e o número de doses de vacina que os bebês recebem. As nações que mais requerem vacinas tendem a ter as piores taxas de mortalidade infantil.
- A análise de regressão linear mostrou uma alta ligação estatisticamente significativa entre o aumento das doses da vacina e o aumento das taxas de mortalidade infantil (r = 0,992).
- Os países desenvolvidos que exigem o menor número de vacinas infantis tendem a ter as melhores taxas de mortalidade infantil.
- Muitas nações do terceiro mundo têm altas taxas de vacinação (acima de 90%) e exigem que seus bebês recebam um grande número de doses de vacina, mas suas taxas de mortalidade infantil são baixas.

As taxas de mortalidade infantil permanecem altas nas nações em desenvolvimento que não podem fornecer água potável, nutrição adequada, bom saneamento e melhor acesso aos cuidados de saúde.

Há evidências de que um subconjunto de bebês pode ser suscetível à morte infantil súbita logo após receber as vacinas. Algumas mortes infantis relacionadas à vacina podem ser reclassificadas pelas autoridades médicas como mortalidade comum, ocultando uma ligação entre vacinas e mortes.

2

Os bebês que recebem mais vacinas têm as piores taxas de hospitalização e mortalidade

"Uma vez que as vacinas são dadas a milhões de bebês anualmente, é imperativo que as autoridades de saúde tenham dados científicos de estudos de toxicidade sinérgica em todas as combinações de vacinas que os bebês possam receber. As recomendações universais de vacinas devem ser apoiadas por tais estudos. Encontrar maneiras de aumentar a segurança da vacina deve ser a maior prioridade. "

Goldman GS, Miller NZ. **Tendências relativas em hospitalizações e mortalidade entre bebês por número de doses de vacina e idade, com base no Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS), 1990-2010.** *Hum Exp Toxicol* 2012; 31 (10): 1012-21.

- Este estudo foi elaborado para determinar a) se os bebês que recebem várias vacinas simultaneamente, em vez de menos, têm maior probabilidade de serem hospitalizados ou morrer, eb) se os bebês mais jovens têm maior probabilidade do que os mais velhos de serem hospitalizados ou morrer após receberem as vacinas.

- Este estudo analisou 38.801 notificações de bebês que tiveram eventos adversos após receber as vacinas. Os relatórios foram acessados a partir do banco de dados Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) do FDA, 1990-2010.

- Os bebês que receberam 6, 7 ou 8 doses da vacina foram significativamente mais propensos a serem hospitalizados quando comparados aos bebês que receberam 2, 3 ou 4 doses da vacina (r^2 = 0,91). Bebês mais novos eram significativamente mais propensos do que bebês mais velhos a serem hospitalizados após receberem as vacinas (r^2 = 0,95).

- Os bebês que receberam 5-8 doses da vacina foram significativamente mais propensos a morrer quando comparados aos bebês que receberam 1-4 doses da vacina (razão de taxas, RR = 1,5). Bebês vacinados com menos de 6 meses de idade eram significativamente mais propensos a morrer do que bebês vacinados com 6 meses a menos de 1 ano (RR = 3,0).

- Bebês do sexo masculino eram significativamente mais propensos do que bebês do sexo feminino a morrer após receber as vacinas (RR = 1,4).

- A segurança de combinar várias vacinas durante uma única consulta médica, conforme recomendado pelas diretrizes do CDC, nunca foi confirmada em estudos clínicos.

3 -

Crianças totalmente vacinadas são significativamente mais propensas a necessitar de cuidados de emergência do que crianças subvacinadas

"Crianças que foram sub-vacinadas devido à escolha dos pais tiveram taxas de utilização significativamente mais baixas do departamento de emergência e

ambientes ambulatoriais - tanto em geral quanto para doenças agudas específicas - do que crianças que foram vacinadas na hora certa".

Glanz JM, Newcomer SR, et al. **Um estudo de coorte de base populacional de subervacinação em 8 organizações de atendimento gerenciado nos Estados Unidos.** *JAMA Pediatr* 2013 1 de março; 167 (3): 274-81.

- Este estudo analisou 323.247 registros de saúde para comparar crianças menores de 2 anos de idade que foram totalmente vacinadas nas idades recomendadas pelo CDC com crianças que estavam subvacinadas (elas não receberam todas as vacinas de acordo com o esquema recomendado).
- As crianças subvacinadas, em sua maioria, tiveram as maiores reduções nas consultas ambulatoriais e na utilização de serviços de saúde para doenças do trato respiratório superior, febre e faringite em comparação com as crianças totalmente vacinadas no prazo (36% a 38% de redução).
- Crianças que foram subvacinadas devido à escolha dos pais tiveram menores taxas de internação e taxas significativamente menores de consultas ambulatoriais e de emergência (razão de taxa de incidência, IRR = 0,94 e 0,91, respectivamente) em comparação com crianças dentro do prazo, totalmente vacinadas.
- Quase metade das crianças neste estudo foram sub-vacinadas - uma tendência crescente.
- Cerca de 13% das crianças foram sub-vacinadas devido à escolha dos pais.
- Todas as visitas ao hospital e ao departamento de emergência entre o nascimento e os 8 dias de idade foram excluídas da análise, embora uma vacina contra hepatite B seja dada a tempo, crianças totalmente vacinadas no nascimento.

4 -

Macacos bebês que receberam vacinas de acordo com o calendário de vacinação dos Estados Unidos tinham anormalidades na região do cérebro que afetavam o desenvolvimento social e emocional

"Esses resultados levantam a possibilidade de que múltiplas exposições à vacina durante os 3-4 meses anteriores podem ter tido um impacto significativo no crescimento e desenvolvimento do cérebro ... [e] justificam pesquisas adicionais sobre o impacto potencial de uma interação entre a MMR e as vacinas contendo timerosal na estrutura e função do cérebro. "

Hewitson L, Lopresti BJ, et al. **Influência de vacinas pediátricas no crescimento da amígdala e na ligação do ligante opioide em bebês macacos rhesus: um estudo piloto** . *Acta Neurobiol Exp.* 2010; 70: 147-64.

- Este estudo foi desenhado para investigar mudanças estruturais e funcionais no cérebro de bebês primatas em desenvolvimento após a administração de vacinas pediátricas dos EUA de acordo com o cronograma recomendado para crianças.
- Neste estudo, 12 macacos rhesus bebês do sexo masculino receberam o regime de vacina infantil completo, ajustado por idade . Quatro macacos adicionais, o grupo de controle, receberam injeções de solução salina. Imagens de IRM e PET aos 4 e 6 meses de idade foram obtidas de 9 dos animais vacinados e 2 dos animais de controle.
- Os primatas vacinados com MMR, DTaP e Hib alteraram significativamente o crescimento da amígdala (associado ao desenvolvimento do comportamento social e emocional) em comparação com os primatas não vacinados.

  Os primatas vacinados tiveram um aumento significativo no volume cerebral total. Um aumento acelerado no volume cerebral total entre 6 e 14 meses de idade é um achado consistente para muitas crianças com autismo.

  Os resultados deste estudo sugerem que as vacinas podem estar associadas a distúrbios significativos no crescimento e desenvolvimento do cérebro.

Timerosal (Mercúrio)

O timerosal contém mercúrio. É adicionado a frascos multidoses de vacinas para prevenir a contaminação bacteriana quando mais de uma agulha é inserida no frasco. Nos Estados Unidos, bebês e crianças receberam altas quantidades de mercúrio de várias vacinas recomendadas pelo CDC que continham timerosal - DTaP, hepatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) - até cerca de 2002, quando o timerosal foi removido da maioria das vacinas.

Hoje, os países desenvolvidos continuam a injetar quantidades significativas de mercúrio das vacinas contra influenza contendo timerosal em mulheres grávidas, bebês e crianças. Nos países em desenvolvimento, os bebês ainda estão expostos a grandes quantidades de mercúrio de várias vacinas contendo timerosal . Essa prática duvidosa continua porque a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que economiza cerca de 15 centavos por dose de vacina para fabricar frascos de 10 doses (com timerosal) em comparação com frascos de dose única sem mercúrio [*Bull World Health Organ* 2003; 81 (10): 726-31].

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que as vacinas contendo mercúrio aumentam significativamente o risco de efeitos no desenvolvimento neurológico, incluindo distúrbios da fala e do sono, atraso no desenvolvimento, distúrbio do déficit de atenção, puberdade prematura, retardo mental e autismo.

5

Os bebês que receberam vacinas contendo mercúrio aumentaram significativamente as chances de serem diagnosticados com um transtorno do espectro do autismo

"O presente estudo fornece novas evidências epidemiológicas que apoiam uma associação entre o aumento da exposição ao mercúrio orgânico de vacinas infantis contendo timerosal e o risco subsequente de um diagnóstico de transtorno do espectro do autismo."

Geier DA, Hooker BS, et al. **Um estudo de duas fases avaliando a relação entre a administração da vacina contendo timerosal e o risco de um diagnóstico de transtorno do espectro do autismo nos Estados Unidos.** *Transl Neurodegener* 2013, 19 de dezembro; 2 (1): 25.

- O timerosal contém mercúrio. É adicionado a algumas vacinas como conservante.
- Este estudo foi desenhado para avaliar os efeitos tóxicos do mercúrio em vacinas infantis. A Fase I analisou o banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos da Vacina (VAERS) (que é mantido em conjunto pelo CDC e FDA) para relatos de transtornos do espectro do autismo após a vacinação DTaP.
- A fase II deste estudo analisou o banco de dados Vaccine Safety Datalink (VSD) (criado pelo CDC) para identificar crianças com e sem diagnóstico de transtorno do espectro do autismo - os casos e controles - e depois comparou suas exposições infantis ao mercúrio das vacinas contra hepatite B.
- O protocolo do estudo de fase II foi aprovado pelo CDC.
- Bebês que receberam vacinas DTaP com mercúrio tiveram o dobro do risco de um transtorno do espectro autista subsequente relatado ao VAERS em comparação com bebês que receberam vacinas DTaP sem mercúrio (razão de risco, RR = 2,02).

  Bebês que receberam 37,5 mcg de mercúrio de vacinas contra hepatite B contendo timerosal nos primeiros seis meses de vida tiveram 3 vezes mais probabilidade de ter sido posteriormente diagnosticado com um transtorno do espectro do autismo em comparação com aqueles que receberam vacinas contra hepatite B sem mercúrio (razão de chances , OR = 3,39).

6

Bebês que receberam vacinas contendo mercúrio desenvolveram distúrbios da fala, distúrbios do sono e autismo

"Esta análise sugere que a alta exposição ao etilmercúrio de vacinas contendo timerosal no primeiro mês de vida aumenta o risco de desenvolvimento subsequente de comprometimento do desenvolvimento neurológico."

Verstraeten T, Davies R, et al. **Aumento do risco de comprometimento neurológico do desenvolvimento após**

alta exposição à vacina contendo timerosal no primeiro mês de vida. *Proceedings of the Epidemic Intelligence Service Annual Conference* , vol. 49 (Centros para Controle e Prevenção de Doenças; Atlanta, GA, EUA, abril de 2000).

- Este estudo foi desenhado para determinar se bebês expostos ao etilmercúrio de vacinas contendo timerosal apresentam risco aumentado de doenças neurológicas degenerativas e de desenvolvimento e doenças renais antes dos seis anos de idade.
- Este estudo foi conduzido pelo CDC usando o Vaccine Safety Datalink (VSD) contendo dados de vacinação e demográficos de mais de 400.000 crianças.
- O risco de desenvolver um distúrbio do desenvolvimento neurológico foi quase duas vezes maior (RR = 1,8) em bebês que receberam a maior exposição cumulativa ao etilmercúrio (> 25 mcg) de vacinas contendo timerosal com 1 mês de idade quando comparados a bebês que não foram expostos ao mercúrio.
- Bebês de um mês de idade com a maior exposição cumulativa ao etilmercúrio também tinham o dobro do risco de desenvolver um distúrbio da fala, 5 vezes o risco de desenvolver um distúrbio do sono não orgânico e eram 7,6 vezes mais propensos a desenvolver autismo quando comparados aos bebês que não foram expostos ao mercúrio de vacinas contendo timerosal .
- Bebês prematuros foram excluídos deste estudo.
- Não houve aumento do risco de doenças neurológicas degenerativas e renais.
- Este estudo nunca foi publicado.

7

Os distúrbios do neurodesenvolvimento são significativamente mais comuns em crianças que receberam vacinas contendo mercúrio

“Este estudo fornece novas evidências epidemiológicas que apoiam uma relação significativa entre o aumento da exposição ao mercúrio orgânico das vacinas contendo timerosal e o risco subsequente de um diagnóstico de distúrbio do neurodesenvolvimento.”

Geier DA, Hooker BS, et al. **Uma relação dose-resposta entre a exposição ao mercúrio orgânico de vacinas contendo timerosal e distúrbios do neurodesenvolvimento.** *Int J*

Environ Res Public Health 2014 5 de setembro; 11 (9): 9156-70.

- Este estudo examinou os registros médicos de mais de 1,9 milhão de bebês inscritos no projeto Vaccine Safety Datalink (VSD) para determinar se a exposição ao mercúrio de vacinas contendo timerosal influencia o risco de distúrbios do desenvolvimento neurológico.

- As crianças que foram diagnosticadas com distúrbios do neurodesenvolvimento foram pareadas para um grupo de controle. Cada criança foi então avaliada quanto à exposição cumulativa ao mercúrio das vacinas contra hepatite B contendo timerosal administradas nos primeiros 6 meses de vida.

- As crianças que foram expostas a mais mercúrio (37,5 mcg) foram significativamente mais propensas do que os controles a ter sido diagnosticado com transtorno invasivo do desenvolvimento (OR = 3,0), atraso específico no desenvolvimento (OR = 2,3), tique nervoso (OR = 2,2) ou hipercinético síndrome da infância (OR = 2,9).

- É imperativo que as autoridades de saúde acabem com a prática de adicionar timerosal às vacinas.

- O protocolo do estudo foi aprovado pelo CDC.

8

Atrasos de desenvolvimento são 3 vezes mais comuns em crianças que receberam vacinas com mercúrio

"O presente estudo fornece novas evidências epidemiológicas convincentes que apóiam uma relação significativa entre o aumento da exposição ao mercúrio orgânico de vacinas infantis contendo timerosal e o risco subsequente de um diagnóstico de atrasos específicos no desenvolvimento entre homens e mulheres."

Geier DA, Kern JK, et al. **Vacinação contra hepatite B contendo timerosal e o risco de atrasos específicos diagnosticados no desenvolvimento nos Estados Unidos: Um estudo de caso-controle no link de dados de segurança da vacina.** *North Am J Med Sci* 2014; 6: 519-31.

- Este estudo comparou 5.699 crianças diagnosticadas com atrasos no desenvolvimento com 48.528 crianças sem atrasos no desenvolvimento, para determinar a quantidade cumulativa de mercúrio que receberam das vacinas no primeiro, segundo e sexto meses de vida.
- Crianças que foram diagnosticadas com distúrbios de fala / linguagem, coordenação, audição e leitura foram significativamente mais propensas a ter recebido 12,5, 25 e 37,5 mcg de mercúrio de vacinas contendo timerosal no primeiro, segundo e sexto meses de vida (probabilidade razões, OR = 1,99, 1,98, 3,07), respectivamente, em comparação com 0 mcg de mercúrio no grupo de controle.
- Crianças que receberam três vacinas contra hepatite B contendo timerosal nos primeiros seis meses de vida - conforme recomendado pelo CDC - foram diagnosticadas com atrasos no desenvolvimento em uma taxa 3 vezes maior do que crianças que não receberam vacinas contra hepatite B contendo timerosal .
- A exposição ao mercúrio de vacinas contendo timerosal durante a primeira infância é um fator de risco significativo entre homens e mulheres para um diagnóstico posterior de atrasos no desenvolvimento.
- O protocolo do estudo foi aprovado pelo CDC.

9

O desenvolvimento psicomotor - a capacidade de engatinhar, andar e correr - é adversamente afetado pela exposição neonatal a vacinas contendo timerosal

"Nossos resultados mostraram que o etilmercúrio não é completamente inofensivo para o primeiro estágio da vida e pode ser responsável por resultados piores do desenvolvimento psicomotor em crianças".

Mrozek-Budzyn D, Majewska R, et al. **Exposição neonatal ao timerosal de vacinas e desenvolvimento infantil nos primeiros 3 anos de vida.** *Neurotoxicol Teratol* 2012 Nov-Dez; 34 (6): 592-
97

Este estudo foi desenhado para determinar se o desenvolvimento infantil é afetado pela exposição infantil precoce a vacinas contendo timerosal .

- Os recém-nascidos que receberam timerosal contendo as vacinas da hepatite B foram comparados com os recém-nascidos que receberam timerosal livre de vacinas contra a hepatite B. Exposições adicionais a vacinas contendo timerosal até 6 meses de idade também foram examinadas.
- Aos 12 meses e 24 meses de idade, o desenvolvimento psicomotor (controle muscular sobre a capacidade de engatinhar, sentar, ficar em pé, andar, correr e pular) em neonatos que receberam vacinas contendo timerosal foi significativamente pior quando comparado a neonatos não expostos ao timerosal. contendo vacinas.
- Ao longo do seguimento de 3 anos , os déficits psicomotores gerais foram significativamente piores em neonatos expostos a vacinas contendo timerosal .
- Os autores deste estudo acreditam que consequências adversas, como atrasos no desenvolvimento psicomotor, poderiam ser evitadas removendo o timerosal das vacinas.

10

Os meninos que receberam vacinas contra hepatite B com mercúrio tinham 9 vezes mais probabilidade do que meninos não vacinados de se tornarem deficientes mentais

"Este estudo encontrou evidências estatisticamente significativas para sugerir que os meninos nos Estados Unidos que foram vacinados com a vacina de série tripla contra hepatite B, durante o período em que as vacinas foram fabricadas com timerosal, eram mais suscetíveis a deficiências de desenvolvimento do que os meninos não vacinados."

Gallagher C, **vacina de série tripla** Goodman M. **Hepatite B e deficiência de desenvolvimento em**
Crianças americanas de 1 a 9 anos. *Toxicol Environ Chem* 2008 setembro-outubro; 90 (5): 997-1008.

Em 1991, o CDC recomendou que todos os bebês norte-americanos recebessem 3 doses de uma nova vacina contra hepatite B feita com mercúrio, com a primeira

dose começando no nascimento. De 1991 a 1999, o número de crianças que requerem serviços de educação especial para autismo aumentou 500%.

- Este estudo investigou a ligação entre deficiência de desenvolvimento em crianças de 1 a 9 anos de idade e vacinação infantil anterior com 3 doses da vacina contra hepatite B contendo mercúrio recentemente recomendada.
- Os meninos que receberam 3 doses da vacina contra hepatite B contendo mercúrio durante a infância tiveram quase 9 vezes mais probabilidade (OR = 8,63) do que os meninos não vacinados de necessitar de serviços de intervenção precoce, um indicador de deficiência de desenvolvimento.
- Este estudo fornece fortes evidências para responder à pergunta aberta do Instituto de Medicina sobre se há uma ligação entre vacinas contendo mercúrio e distúrbios do neurodesenvolvimento.
- Em nações em desenvolvimento, as vacinas contra hepatite B (e outras) ainda contêm mercúrio. Nos Estados Unidos, algumas vacinas contra a gripe ainda contêm mercúrio.

11

Meninos que receberam vacinas contra hepatite B contendo mercúrio foram 3 vezes mais propensos do que meninos não vacinados a desenvolver autismo

"Meninos vacinados quando recém-nascidos tinham chances três vezes maiores de diagnóstico de autismo em comparação com meninos nunca vacinados ou vacinados após o primeiro mês de vida."

Gallagher CM, Goodman MS. **Vacinação contra hepatite B em recém-nascidos do sexo masculino e diagnóstico de autismo, NHIS 1997-2002.** *J Toxicol Environ Health A* 2010; 73 (24): 1665-77.

Antes de 1999, as vacinas contra hepatite B administradas ao nascimento continham mercúrio.

- Este estudo comparou bebês que receberam uma vacina contra hepatite B contendo mercúrio nas primeiras 4 semanas de vida com bebês que nunca receberam uma vacina contra hepatite B ou a receberam quando eram mais velhos.
- Meninos de 3 a 17 anos, que nasceram antes de 1999 e receberam uma vacina contra hepatite B contendo mercúrio no primeiro mês de vida, tinham 3 vezes mais probabilidade de ter sido diagnosticado com autismo em comparação com meninos que nunca foram vacinados ou vacinados posteriormente (odds ratio, OR = 3,0).
- Os bebês neste estudo foram vacinados antes que as vacinas sem timerosal estivessem disponíveis, portanto, os possíveis efeitos adversos associados ao timerosal nas vacinas contra hepatite B que receberam é uma preocupação séria.
- Mais de 5 meninos foram diagnosticados com autismo para cada menina autista.
- Meninos não brancos correram o maior risco de autismo.
- Crianças sem registro de vacinação foram excluídas deste estudo, portanto, a prevalência de um diagnóstico de autismo pode estar subestimada.

12

Autismo, retardo mental e distúrbios da fala foram significativamente mais comuns em crianças que receberam vacinas DTaP com timerosal

"O presente estudo fornece evidências epidemiológicas adicionais convincentes que apoiam uma relação significativa entre o aumento da exposição ao mercúrio orgânico das vacinas infantis preservadas com Thimerosal e o risco subsequente de um diagnóstico de neurodesenvolvimento."

Geier DA, Kern JK, et al. **O risco de distúrbios do neurodesenvolvimento após uma formulação DTaP preservada com timerosal em comparação com sua formulação reduzida com timerosal no Vaccine Adversse Event Reporting System (VAERS).** *J Biochem Pharmacol Res* 2014, junho; 2 (2):
64-73.

Este estudo analisou 5.591 notificações de eventos adversos no banco de dados VAERS para determinar se as notificações de distúrbios do neurodesenvolvimento eram mais prováveis em crianças que receberam vacinas DTaP com timerosal (administrado de 1997-1999) ou sem timerosal (administrado de 2004-2006).

- Crianças que receberam vacinas DTaP com timerosal foram significativamente mais propensas a desenvolver autismo (odds ratio, OR = 7,67), retardo mental (OR = 8,73), distúrbios da fala (OR = 3,49) ou distúrbios do neurodesenvolvimento (OR = 4,82) do que crianças que receberam vacinas DTaP com redução de timerosal .

- Durante a década de 1990, os bebês nos Estados Unidos receberam até 200 mcg de mercúrio de vacinas contendo timerosal durante os primeiros 6 meses de vida.

- Nos EUA, bebês no útero, bebês, crianças e mulheres grávidas ainda recebem quantidades substanciais de mercúrio das vacinas contra a gripe contendo timerosal . Em muitas nações em desenvolvimento, as vacinas infantis preservadas com timerosal ainda continuam sendo uma fonte substancial de exposição ao mercúrio para bebês.

- Os resultados deste estudo são apoiados por vários estudos epidemiológicos anteriores. É um imperativo de saúde pública "não causar danos" removendo o mercúrio de todas as vacinas.

13

Autismo, retardo mental e transtornos de personalidade ocorreram com mais frequência em crianças que receberam vacinas com timerosal

"Este estudo fornece evidências epidemiológicas adicionais para uma ligação entre o aumento de mercúrio das vacinas infantis contendo timerosal e distúrbios do desenvolvimento neurológico."

Geier DA, Geier MR. **Uma avaliação do impacto do timerosal nos distúrbios do neurodesenvolvimento infantil.** *Pediatr Rehabil* 2003 abril-junho; 6 (2): 97-102.

Este estudo analisou o banco de dados do Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), dados do Departamento de Educação dos EUA

e diretrizes de segurança da FDA para a ingestão oral de metilmercúrio, para avaliar se o mercúrio em vacinas infantis contribuiu para distúrbios do neurodesenvolvimento.

- Analisando VAERS, crianças que receberam vacinas DTaP com timerosal foram significativamente mais propensas a desenvolver autismo (OR = 2,6), retardo mental (OR = 2,5) e transtornos de personalidade (OR = 1,5) quando comparadas a crianças que receberam vacinas DTaP sem timerosal .
- Para cada micrograma adicional (mcg) de mercúrio injetado em uma criança por meio de vacinas contendo timerosal, a chance de desenvolver autismo aumentou 2,9%, o retardo mental aumentou 4,8% e os transtornos de personalidade aumentaram 1,2%.
- Dados do Departamento de Educação dos Estados Unidos revelaram uma relação significativa entre o aumento do mercúrio do timerosal em vacinas infantis e autismo (OR = 2,5) e distúrbios da fala (OR = 1,4).
- Em comparação com as diretrizes de segurança do FDA para a ingestão oral diária de metilmercúrio, as crianças receberam até 32 vezes mais mercúrio do que o permitido em suas vacinas infantis.
- Os resultados deste estudo e de outros indicam que o timerosal deve ser removido imediatamente de todas as vacinas infantis.

14

As taxas de autismo e retardo mental foram 6 vezes maiores em crianças que receberam vacinas DTaP com timerosal

“Este estudo apresenta a primeira evidência epidemiológica, baseada em dezenas de milhões de doses de vacinas administradas nos Estados Unidos, que associa o aumento do timerosal das vacinas a distúrbios do neurodesenvolvimento.”

Geier MR, Geier DA. **Distúrbios do neurodesenvolvimento após vacinas contendo timerosal :**
uma breve comunicação. *Exp Biol Med (Maywood),* junho de 2003; 228 (6): 660-64.

O banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) dos Estados Unidos foi analisado para possíveis correlações entre o recebimento de vacinas contendo timerosal e distúrbios do desenvolvimento neurológico.

A taxa de incidência de autismo e retardo mental foi 6 vezes superior, e distúrbios da fala foram duas vezes mais provável de ocorrer, em crianças que receberam vacinas DTaP com timerosal em comparação com thimerosal-livres vacinas DTaP.

15

Geier D, Geier MR. **Doenças do neurodesenvolvimento após imunizações infantis contendo timerosal : uma análise de acompanhamento .** *Int J Toxicol* 2004 novembro-dezembro; 23 (6): 369-76.

"O presente estudo fornece evidências epidemiológicas adicionais que apóiam evidências epidemiológicas, clínicas e experimentais anteriores de que a administração de vacinas contendo timerosal nos Estados Unidos resultou em um número significativo de crianças desenvolvendo distúrbios do neurodesenvolvimento."

Crianças que receberam vacinas DTaP contendo timerosal foram significativamente mais prováveis do que crianças que receberam vacinas DTaP sem timerosal de ter eventos adversos relatados ao VAERS para autismo, retardo mental, distúrbio da fala, distúrbio de personalidade e anormalidade do pensamento.

16

Os riscos de autismo, retardo mental e transtornos de personalidade aumentaram significativamente em crianças que receberam vacinas contendo timerosal

"Riscos ajustados significativamente aumentados de autismo, distúrbios da fala, retardo mental, distúrbios de personalidade, anormalidades de pensamento, ataxia e distúrbios do neurodesenvolvimento em geral, com erro sistemático mínimo ou confusão, foram associados à exposição à vacina contendo timerosal."

Geier DA, Geier MR. **Uma avaliação epidemiológica de meta-análise de distúrbios do neurodesenvolvimento após vacinas administradas de 1994 a 2000 nos Estados Unidos.** *Neuro Endocrinol Lett*, agosto de 2006; 27 (4): 401-13.

Este artigo encontrou ligações significativas entre vacinas contendo timerosal , que contêm etilmercúrio, e distúrbios de neurodesenvolvimento relatados.

17

Geier DA, Geier MR. **Uma avaliação comparativa dos efeitos da imunização MMR e doses de mercúrio de vacinas infantis contendo timerosal na população prevalência de autismo.** *Med Sci Monit* março de 2004; 10 (3): PI33-9.

"Há plausibilidade biológica e evidência epidemiológica que mostra uma relação direta entre o aumento das doses de mercúrio de vacinas contendo timerosal e distúrbios do neurodesenvolvimento e vacinas contendo sarampo e distúrbios neurológicos graves. Recomenda-se que o timerosal seja removido de todas as vacinas e que pesquisas adicionais sejam realizadas para produzir uma vacina MMR com um perfil de segurança aprimorado ".

Crianças que receberam doses crescentes de mercúrio de vacinas contendo timerosal foram significativamente mais propensas a desenvolver autismo quando comparadas a uma medição basal.

18

Há uma relação significativa entre os transtornos regressivos do espectro do autismo e a quantidade de crianças com mercúrio que receberam vacinas contendo timerosal

"É claro que, embora os fatores genéticos sejam importantes para a patogênese dos transtornos do espectro do autismo (ASDs), a exposição ao mercúrio pode induzir disfunções imunológicas, sensoriais, neurológicas, motoras e comportamentais semelhantes às características que definem ou estão associadas aos ASDs."

Geier DA, Geier MR. **Uma série de casos de crianças com encefalopatias tóxicas de mercúrio aparentes manifestando-se com sintomas clínicos de transtornos autistas regressivos.** *J Toxicol Environ Health A* , 15 de maio de 2007; 70 (10): 837-51.

Este artigo descreve avaliações genéticas e de desenvolvimento de nove crianças com transtornos do espectro regressivo do autismo.

Oito das nove crianças excretaram grandes quantidades de mercúrio após a terapia de quelação, não tinham exposição conhecida ao mercúrio, exceto por vacinas contendo timerosal e / ou Rho (D) - imunoglobulina administrada durante o crescimento fetal, e tinha outras causas possíveis para seu autismo regressivo descartado.

Houve uma relação significativa entre a quantidade total de mercúrio que as crianças receberam e a gravidade do autismo regressivo.

- Após a exposição a quantidades significativas de mercúrio de vacinas contendo timerosal e / ou globulina imune Rho (D) durante seu crescimento fetal / infantil, essas crianças sofreram de encefalopatias tóxicas de mercúrio entre as idades de 1 e 2 anos que se manifestaram com sintomas de autismo regressivo.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos.

19

Um banco de dados patrocinado pelo CDC mostra links significativos entre timerosal em vacinas e neurodesenvolvimento deficiências, incluindo autismo e DDA

"Este estudo mostrou que a exposição ao mercúrio de vacinas contendo timerosal administradas nos EUA foi um fator de risco significativo e consistente para o desenvolvimento de distúrbios do neurodesenvolvimento."

Geier DA, Geier MR. **Um estudo epidemiológico populacional de duas fases sobre a segurança das vacinas contendo timerosal : uma análise de acompanhamento .** *Med Sci Monit,* abril de 2005; 11 (4): CR160-70.

Este estudo analisou a) VAERS para possíveis efeitos de neurodesenvolvimento de vacinas DTaP contendo timerosal, eb) o Vaccine Safety Datalink (VSD) para o risco de distúrbios do neurodesenvolvimento de exposições cumulativas ao mercúrio de vacinas contendo timerosal.

O recebimento de vacinas contendo timerosal foi associado a riscos significativamente aumentados de autismo, retardo mental, atrasos no desenvolvimento, atrasos na linguagem, transtorno de déficit de atenção (DDA) e tiques.

20

Young HA, Geier DA, et al. **Exposição ao timerosal em crianças e distúrbios do neurodesenvolvimento: uma avaliação de registros médicos computadorizados no Vaccine Safety Datalink.** *J Neurol Sci* , 15 de agosto de 2008; 271 (1-2): 110-18.

"Taxas consistentes de taxas significativamente aumentadas foram observadas para autismo, transtornos do espectro do autismo, tiques, transtorno de déficit de atenção e distúrbios emocionais com exposição ao mercúrio de vacinas contendo timerosal ".

Este estudo examinou os prontuários médicos de 278.624 crianças no Vaccine Safety Datalink (VSD) patrocinado pelo CDC e encontrou associações significativas entre vacinas contendo mercúrio e distúrbios de desenvolvimento neurológico.

21

Camundongos e ratos jovens injetados com timerosal (mercúrio) tinham alterações comportamentais características de crianças autistas

"A exposição neonatal a uma dose mais elevada de mercúrio-timerosal causou comportamentos autistas e depressivos em ratos adultos, sugerindo efeitos adversos de longa duração em cérebros de ratos."

Li X, Qu F, et al. **Análises transcriptômicas de efeitos neurotóxicos no cérebro de camundongos após administração neonatal intermitente de timerosal.** *Toxicol Sci* 2014, junho; 139 (2): 452-65.

Camundongos injetados com timerosal mostraram atraso substancial no desenvolvimento neurológico, deficiência de interação social, disfunção sináptica e comprometimento do sistema endócrino, manifestando -se como comportamento autista .

O córtex pré-frontal e o córtex temporal de cérebros de camundongos injetados com timerosal tinham neurônios "escuros" que estavam morrendo.

22

Olczak M, Duszczyk M, et al. **Prejuízos comportamentais persistentes e alterações do sistema dopaminérgico cerebral após a administração pós-natal precoce de timerosal em ratos.** *Behav Brain Res* . 30 de setembro de 2011; 223 (1): 107-18.

"Esses dados documentam que a administração pós-natal precoce de timerosal causa deficiências neurocomportamentais e alterações neuroquímicas duradouras no cérebro, dependendo da dose e do sexo. Se mudanças semelhantes ocorrerem em crianças expostas ao timerosal / mercúrio , elas podem contribuir para distúrbios do neurodesenvolvimento. "

Este estudo injetou timerosal em ratos jovens para investigar seus efeitos em comportamentos que são tipicamente encontrados em crianças autistas.

Ratos injetados com timerosal tinham locomoção prejudicada, aumento da ansiedade e mais interações anti-sociais.

23

Ratos jovens injetados com timerosal em doses equivalentes às usadas em vacinas infantis desenvolveram graves patologias cerebrais

"Essas descobertas documentam os efeitos neurotóxicos do timerosal, em doses equivalentes às usadas em vacinas infantis ou superiores, no desenvolvimento do cérebro de ratos, sugerindo o provável envolvimento deste mercúrio em distúrbios do neurodesenvolvimento."

Olczak M, Duszczyk M, et al. **Alterações neuropatológicas duradouras no cérebro de ratos após administração neonatal intermitente de timerosal.** *Folia Neuropathol* 2010; 48 (4): 258-69.

O timerosal, que contém mercúrio e é adicionado a algumas vacinas infantis, é suspeito de causar complicações iatrogênicas que podem contribuir para distúrbios do neurodesenvolvimento infantil, incluindo autismo.

Este estudo injetou timerosal em ratos bebês em doses semelhantes às usadas em vacinas infantis para estudar seus efeitos na patologia cerebral.

Várias neuropatologias foram observadas, incluindo degeneração neuronal, redução das reações sinápticas e atrofia no hipocampo e cerebelo.

24

Olczak M, Duszczyk M, et al. **A administração neonatal de timerosal causa alterações persistentes nos receptores opióides mu no cérebro do rato.** *Neurochem Res*, novembro de 2010; 35 (11): 1840-7.

> *"Esses dados documentam que a exposição ao timerosal durante o início da vida pós-natal produz alterações duradouras nas densidades dos receptores opióides do cérebro, juntamente com outras alterações neuropatológicas, que podem perturbar o desenvolvimento do cérebro."*

Ratos jovens foram injetados com timerosal e seus cérebros examinados. As neuropatologias incluíram degeneração neuronal e perda da integridade sináptica.

25

Lesões cerebrais podem ser induzidas em ratos injetando-os com timerosal

> *"O estudo atual fornece mais evidências empíricas de que a exposição ao timerosal leva a alterações neurotóxicas no cérebro em desenvolvimento, defendendo a remoção urgente e permanente deste conservante de todas as vacinas para crianças (e adultos), uma vez que alternativas eficazes, menos tóxicas e menos caras estão disponíveis . A teimosa insistência de alguns fabricantes de vacinas e agências de saúde na continuação do uso desta neurotoxina comprovada em vacinas é um testemunho de seu desrespeito pela saúde das gerações jovens e pelo meio ambiente. "*

Duszczyk-Budhathoki M, Olczak M, et al. **A administração de timerosal a ratos infantis aumenta o transbordamento de glutamato e aspartato no córtex pré-frontal: papel protetor do sulfato de deidroepiandrosterona.** *Neurochem Res* . Fev. 2012; 37 (2): 436-47.

Este estudo injetou timerosal em ratos para examinar o efeito sobre os níveis extracelulares de aminoácidos neuroativos no córtex pré-frontal.

Os ratos injetados com timerosal tinham glutamato e aspartato aumentados no córtex pré-frontal, sugerindo que a exposição neonatal a vacinas contendo timerosal poderia induzir lesões cerebrais e distúrbios do neurodesenvolvimento.

26

Sulkowski ZL, Chen T, et al. **A exposição materna ao timerosal resulta em estresse oxidativo cerebelar aberrante, metabolismo do hormônio tireoidiano e comportamento motor em filhotes de ratos; efeitos dependentes do sexo e da tensão .** *Cerebellum* junho de 2012; 11 (2): 575-86.

“Nossos dados demonstram um impacto negativo no desenvolvimento neurológico da exposição perinatal ao timerosal.”

Neste estudo, ratas grávidas e lactantes foram injetadas com timerosal para avaliar seu efeito em seus neonatos. A exposição ao timerosal em mães de ratos causou uma resposta retardada ao sobressalto e diminuiu o aprendizado motor em seus bebês. Também aumentou significativamente os níveis cerebelares de estresse oxidativo.

27

Macacos recém-nascidos que receberam um timerosal contendo vacina contra hepatite B teve atrasos significativos em reflexos neonatais e desenvolvimento neurológico

“Este modelo primata fornece um meio possível de avaliar os resultados adversos do neurodesenvolvimento da exposição à vacina contra hepatite B contendo timerosal neonatal , particularmente em bebês de menor idade gestacional ou peso ao nascer”.

Hewitson L, Houser LA, et al. **Aquisição retardada de reflexos neonatais em primatas recém-nascidos recebendo uma vacina contra hepatite B contendo timerosal : influência da idade gestacional e Peso ao nascer.** *J Toxicol Environ Health A.* 2010; 73 (19): 1298-1313.

O objetivo deste estudo foi determinar se a aquisição de reflexos em macacos rhesus recém-nascidos é afetada pelo recebimento de uma dose neonatal de uma vacina contra hepatite B contendo timerosal .

Uma vacina contra hepatite B contendo timerosal com peso ajustado foi administrada a macacos machos 24 horas após o nascimento. Um grupo de controle de macacos não expostos recebeu um placebo de solução salina ou nenhuma injeção.

Os primatas recém-nascidos foram testados diariamente para aquisição de nove reflexos de sobrevivência, motores e sensório-motores. Os primatas expostos tiveram um atraso significativo na aquisição dos reflexos de raiz, focinho e sucção, em comparação com primatas não expostos. Nenhum reflexo foi significativamente atrasado em primatas não expostos.

Menor peso ao nascer e / ou menor idade gestacional aumentaram os efeitos adversos após a exposição à vacina.

Embora o teste de primatas seja um componente importante da avaliação de segurança pré-clínica de vacinas destinadas ao uso humano, os resultados encontrados neste estudo não estão incluídos nas recomendações atuais do CDC para o teste de segurança da vacina contra hepatite B.

28

Bebês com menor exposição ao metilmercúrio de peixe, mas maior exposição à vacina etilmercúrio, tiveram o pior comportamento de desenvolvimento neurológico

"Em crias cujas mães são expostas a diferentes níveis de metilmercúrio de peixe ... o desenvolvimento neurológico aos seis meses foi negativamente associado à exposição a etilmercúrio adicional [de] vacinas contendo timerosal ."

Dórea JG, Marques RC, Isejima C. **Neurodesenvolvimento de bebês amazônicos: exposição pré e pós-natal ao metil e etilmercúrio.** *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 132876.

- Bebês amazônicos são expostos ao metilmercúrio (abundante na dieta dos peixes maternos durante a gravidez e amamentação) e ao etilmercúrio das vacinas contendo timerosal .

- Os cientistas visitaram três comunidades amazônicas diferentes (um centro urbano e duas vilas rurais) para comparar o desenvolvimento neurocomportamental - habilidades motoras, desenvolvimento da linguagem, comportamento adaptativo e comportamento social pessoal - em bebês de 6 meses de idade que foram expostos a combinações variadas de metilmercúrio de peixe e etilmercúrio relacionado à vacina .

-

Bebês da comunidade amazônica com a menor exposição ao metilmercúrio de peixe, mas a maior exposição ao etilmercúrio relacionado à vacina, tiveram as piores pontuações de neurodesenvolvimento cumulativas.

Este estudo revelou uma associação significativa entre bebês expostos a peixes ambientais metilmercúrio e vacina iatrogênica etilmercúrio e déficits neurocomportamentais.

As vacinas contendo timerosal - hepatite B e DTP - administradas aos bebês também continham sais de alumínio como adjuvante, de modo que o etilmercúrio e os sais de alumínio foram tratados como uma unidade.

29

Existem evidências abundantes de que as vacinas contendo timerosal são neurotóxicas e não devem ser administradas a mulheres grávidas ou crianças

"As vacinas contendo timerosal continuam a ser administradas regularmente às populações potencialmente mais vulneráveis: mulheres grávidas e crianças (especialmente nos países em desenvolvimento). Diante disso, acreditamos que é hora de reavaliar os fundamentos do uso do timerosal, uma conhecida substância imunológica e neurotóxica, em vacinas humanas ".

Tomljenovic L, Dórea JG, et al. **Comentário: uma ligação entre a exposição ao mercúrio, transtorno do espectro do autismo e outros transtornos do neurodesenvolvimento? Implicações para o timerosal**
contendo vacinas . *Journal on Developmental Disabilities* 2012; 18 (1): 34-42.

Estudos mostram uma associação significativa entre vacinas contendo timerosal administradas a crianças e distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo autismo, retardo mental, distúrbios da fala e distúrbios de personalidade.

A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos limita o mercúrio na água potável a 2 partes por bilhão (ppb). Líquidos com 200 ppb são classificados como resíduos perigosos. As vacinas com quantidades

"vestigiais" de timerosal contêm 600 ppb. As vacinas com quantidades totais de timerosal contêm mercúrio de 25.000 a 50.000 ppb.

O mercúrio das vacinas contendo timerosal se acumula no cérebro.

- Nos Estados Unidos e Canadá, mulheres grávidas e crianças recebem vacinas anuais contra a gripe, a maioria das quais contém quantidades totais de timerosal. No Canadá, muitos recém-nascidos recebem vacinas contra hepatite B com quantidades totais de timerosal.
- Os estudos de segurança de vacinas excluem deliberadamente as populações vulneráveis com doenças preexistentes, mas essas pessoas são incentivadas a receber vacinas.
- Há evidências abundantes de que o mercúrio do timerosal nas vacinas pode ser perigoso, especialmente para fetos, bebês e crianças. Seu uso em vacinas deve ser reconsiderado.

30

Crianças com autismo eram significativamente mais prováveis do que controles para ter mães que receberam imunoglobulina Rho (D) contendo timerosal durante a gravidez

"Os resultados fornecem informações sobre o papel potencial que a exposição pré-natal ao mercúrio pode desempenhar em algumas crianças com transtornos do espectro do autismo."

Geier DA, Geier MR. **Um estudo prospectivo da administração de Rho (D) -imune globulina contendo timerosal como fator de risco para transtornos autistas.** *J Matern Fetal Neonatal Med* Maio de 2007; 20 (5): 385-90.

A partir do final da década de 1980 / início da década de 1990, a globulina imune Rho (D) foi administrada rotineiramente a todas as gestantes Rh-negativas com 28 semanas de gestação. Antes de 2002, a maioria das formulações de imunoglobulina Rho (D) continha timerosal.

Este estudo investigou se as crianças com autismo eram mais prováveis do que os controles de terem sido expostas ao mercúrio in utero da imunoglobulina Rho (D) contendo timerosal que mães RH-negativas recebem durante a gravidez.

Crianças com transtornos do espectro do autismo foram significativamente mais propensos do que os controles a ter mães Rh-negativas (odds ratio, OR = 2,35). Os pesquisadores confirmaram que cada mãe de uma criança com autismo recebeu uma imunoglobulina Rho (D) contendo timerosal durante a gravidez.

31

Geier DA, Mumper E, et al. **Transtornos do neurodesenvolvimento, Rh-negatividade materna e imunoglobulinas Rho (D): uma avaliação multicêntrica .** *Neuro Endocrinol Lett* 2008 abril;
29 (2): 272-80.

"Houve aumentos significativos e comparáveis na Rhnegatividade materna entre crianças com transtornos do neurodesenvolvimento, transtornos do espectro do autismo e transtorno de déficit de atenção / transtorno de déficit de atenção-hiperatividade ... em comparação a ambos os grupos de controle. Este estudo associa a imunoglobulina Rho (D) contendo timerosal com alguns

distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças. "

180 estudos fornecem evidências de que o timerosal é perigoso; vacinas contendo timerosal não são seguras para humanos

"A culminação da pesquisa que examina os efeitos do Timerosal em humanos indica que é um veneno em níveis mínimos com uma infinidade de consequências deletérias, mesmo nos níveis atualmente administrados nas vacinas."

Geier DA, King PG, et al. **Timerosal: estudos clínicos, epidemiológicos e bioquímicos.** *Clin Chim Acta* 2015, 15 de abril; 444: 212-20.

- O timerosal é um conservante que contém mercúrio que ainda é usado em alguns cosméticos, medicamentos e vacinas.
- Pelo menos 180 estudos mostram que o timerosal é prejudicial. Este artigo revisou estudos clínicos, epidemiológicos e bioquímicos que demonstraram os efeitos adversos da exposição humana ao timerosal e seus componentes de etilmercúrio.
- Embora as vacinas com timerosal reduzido tenham substituído as vacinas preservadas com timerosal de 1999 até o início dos anos 2000, em 2002 o CDC recomendou vacinas contra influenza (com timerosal) para bebês, crianças e mulheres grávidas.
- A maioria das vacinas contra influenza ainda contém timerosal. Em comparação com o cronograma de vacinação recomendado pelo CDC anterior a 2000 , a exposição máxima ao longo da vida ao timerosal decorrente de vacinas aumentou.
- Em nações em desenvolvimento, o timerosal ainda é usado em muitas vacinas infantis e as mulheres grávidas recebem vacinas contra o tétano contendo timerosal .

Estudos mostram que as vacinas contendo timerosal administradas a mulheres grávidas aumentam significativamente o risco de defeitos congênitos e morte fetal.

Vários estudos fornecem evidências de que a exposição de bebês a vacinas contendo timerosal aumenta o risco de transtornos do neurodesenvolvimento, incluindo transtorno do espectro do autismo, transtorno de déficit de atenção e transtorno de tiques. Outros estudos mostram que o timerosal é tóxico para as células neuronais humanas in vitro.

O mercúrio nas vacinas infantis pode causar problemas prematuros puberdade

> *"Os resultados do presente estudo mostram uma associação entre o aumento da exposição ao mercúrio das vacinas contendo timerosal e a puberdade prematura. Os efeitos observados foram consistentes com os efeitos desreguladores endócrinos humanos conhecidos da exposição ao mercúrio. "*

Geier DA, Young HA, et al. **Exposição ao timerosal e tendências crescentes de puberdade prematura no datalink de segurança da vacina.** *Indian J Med Res,* abril de 2010; 131: 500-507.

- O mercúrio é um desregulador endócrino conhecido que pode interagir com os esteróides sexuais para aumentar o risco de uma criança desenvolver puberdade prematura. Muitas crianças com essa condição, principalmente meninos, são mais agressivas do que o normal, o que pode causar problemas de comportamento.
- Este estudo usou o Vaccine Safety Datalink (VSD) do CDC para avaliar os registros médicos de 278.624 crianças para determinar se há uma relação entre os níveis variáveis de mercúrio das vacinas contendo timerosal e o risco de desenvolver puberdade prematura.
- Este estudo encontrou uma ligação estatisticamente significativa entre a quantidade de crianças com mercúrio que receberam vacinas contendo timerosal e a puberdade prematura.
- Bebês que receberam 100 mcg adicionais de mercúrio de suas vacinas durante os primeiros sete meses de vida tiveram um aumento de 5 vezes (razão de taxas, RR = 5,58) em seu risco de desenvolver puberdade prematura.
- Neste estudo, a idade média das crianças com diagnóstico de puberdade prematura foi de 4,5 anos, o que é significativamente mais jovem do que o normal.
- Este estudo descobriu que 1 em 250 crianças tem puberdade prematura, um aumento de 40 vezes em relação às estimativas anteriores do National Institutes of Health.
- O timerosal deve ser removido de todas as vacinas o mais rápido possível.
- O protocolo do estudo foi aprovado pelo CDC.

Seis estudos do CDC mostrando que o mercúrio nas vacinas é seguro
não são confiáveis e fornecem evidências científicas
prevaricação

"A decisão dos autores de reter os dados assemelha-se a uma má-fé científica."

Hooker B, Kern J, et al. **Questões metodológicas e evidências de prevaricação em pesquisas que pretendem mostrar que o timerosal em vacinas é seguro** . *BioMed Research International* 2014; artigo ID 247218.

- Mais de 165 estudos examinaram o timerosal (um composto à base de mercúrio adicionado a muitas vacinas infantis) e descobriram que é prejudicial, mas o CDC insiste que o timerosal é seguro e que não há ligação entre as vacinas contendo timerosal e o autismo.

- A afirmação do CDC de que o timerosal é seguro e não causa autismo é baseada em seis estudos que foram coautores e patrocinados pelo CDC.

- O objetivo deste artigo foi analisar esses seis estudos patrocinados pelo CDC e determinar por que suas conclusões contradizem os resultados de outras investigações por vários cientistas independentes nos últimos 75 anos, que constataram que o timerosal é prejudicial.

- Os 6 estudos analisados neste artigo, que foram financiados e supervisionados pelo CDC - especialmente os estudos que mostram um efeito *protetor* do timerosal - têm vários problemas metodológicos. Por exemplo, três dos estudos retiveram resultados importantes da publicação final.

- Em um 7º estudo conduzido diretamente pelo CDC, bebês que receberam vacinas contendo timerosal tiveram 7,6 vezes mais chance de desenvolver autismo quando comparados a bebês que não foram expostos ao timerosal. O CDC não publicou ou reconheceu este artigo e suas descobertas altamente significativas.

- O CDC tem um conflito de interesses (ou viés de pesquisa) porque patrocina estudos de vacinas, enquanto a promoção de vacinas é uma missão central.

Alumínio

O alumínio é um adjuvante adicionado a muitas vacinas para ajudar a estimular uma resposta imunológica mais forte e aumentar a eficácia da vacina. Nos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Austrália e muitos outros países, bebês e crianças recebem grandes quantidades de alumínio de várias injeções de várias vacinas. Por exemplo, as vacinas para o tétano, pertussis (DTaP), *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), hepatite A, hepatite B e pneumococo contêm alumínio.

O alumínio é neurotóxico, capaz de destruir neurônios necessários para as funções cognitivas e motoras adequadas. Depois de ser injetado no corpo, ele pode viajar para outros órgãos e aí permanecer por vários anos. O efeito imunoestimulante dos adjuvantes de alumínio pode provocar reações adversas autoimunes e inflamatórias. Doenças autoimunes e danos neurológicos podem ser induzidos em animais pela injeção de adjuvantes de alumínio.

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que os adjuvantes de alumínio nas vacinas aumentam significativamente o risco de doenças autoimunes e distúrbios neurológicos, incluindo miofasciite macrofágica, fadiga crônica, fraqueza muscular, déficits cognitivos, como perda de memória, distúrbios do sono e desmielinização semelhante à esclerose múltipla distúrbios do sistema nervoso central. As propriedades imunoestimulantes dos adjuvantes de alumínio em vacinas também têm semelhanças com várias doenças autoimunes / inflamatórias, como artrite, diabetes tipo 1, doença inflamatória intestinal, lúpus e distúrbios do espectro do autismo.

35

O alumínio nas vacinas pode causar doenças autoimunes e dano neurológico

> *"A hiperestimulação do sistema imunológico por vários adjuvantes [vacinais], incluindo o alumínio, carrega um risco inerente de doenças autoimunes graves que afetam o sistema nervoso central."*

Shaw CA, Tomljenovic L. **Alumínio no sistema nervoso central (SNC): toxicidade em humanos e animais, adjuvantes de vacinas e autoimunidade.** *Immunol Res* 2013 julho; 56 (2-3): 304-16.

- Este artigo examinou as evidências sobre a neurotoxicidade do alumínio, particularmente quando adicionado a vacinas como adjuvante e injetado em humanos para estimular uma resposta imune.
- O efeito imunoestimulante dos adjuvantes de alumínio pode provocar reações adversas autoimunes e inflamatórias.
- A literatura médica e científica fornece ampla evidência de que o alumínio é prejudicial ao sistema nervoso em crianças e adultos.
- Estudos em animais confirmam que os adjuvantes de alumínio podem causar sintomas semelhantes à esclerose lateral amiotrófica (ELA), uma doença neurodegenerativa progressiva que ataca células nervosas no cérebro e na medula espinhal.
- Há uma correlação significativa entre o número de vacinas contendo alumínio que as crianças recebem e a taxa de transtornos do espectro do autismo.
- Os países ocidentais que exigem a maioria das vacinas com adjuvante de alumínio para crianças em idade pré-escolar têm as taxas de autismo mais altas.
- O alumínio injetado é pior do que o alumínio ingerido (de fontes dietéticas) porque ignora as barreiras protetoras do trato gastrointestinal, exigindo uma dose menor para induzir uma reação tóxica.
- O FDA nunca testou a segurança do alumínio em vacinas infantis.

36

O alumínio nas vacinas pode causar graves problemas de saúde problemas em crianças e adultos

"O uso contínuo de adjuvantes de alumínio em várias vacinas para crianças, bem como para o público em geral, pode ser uma preocupação significativa. Em particular, o alumínio apresentado nesta forma carrega um

risco de autoimunidade, inflamação do cérebro a longo prazo e complicações neurológicas associadas e pode, portanto, ter consequências adversas para a saúde profundas e generalizadas. "

Tomljenovic L, Shaw CA. **Adjuvantes da vacina de alumínio: são seguros?** *Curr Med Chem* 2011;
18 (17): 2630-37.

- Este artigo resume o que é conhecido atualmente sobre a toxicidade do alumínio e os adjuvantes da vacina de alumínio.
- O alumínio é uma neurotoxina e pode ser um cofator em vários distúrbios e doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer, Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), esclerose múltipla, autismo e epilepsia.
- Os adjuvantes de alumínio têm o potencial de induzir distúrbios imunológicos e neurológicos graves em humanos.
- Bebês nos Estados Unidos e em outras nações desenvolvidas recebem até 49 vezes mais alumínio das vacinas do que os limites de segurança da FDA permitem.
- As injeções repetidas de vacinas contendo alumínio em crianças podem causar danos graves ao sistema imunológico a longo prazo.
- Nenhum estudo foi realizado para confirmar a segurança da combinação de alumínio com outras substâncias tóxicas em vacinas, como mercúrio, formaldeído, fenoxietanol, polissorbato 80 e glutaraldeído.

O FDA permite que os cientistas conduzam ensaios clínicos para comparar a segurança de uma vacina contendo alumínio a um "placebo" contendo alumínio . Isso subestima a verdadeira taxa de reações adversas à vacina.

Os riscos da vacina podem exceder os benefícios potenciais.

37

O alumínio nas vacinas pode estar ligado ao autismo distúrbios do espectro

"Nossos resultados ... sugerem que pode existir uma relação causal entre a quantidade de alumínio administrado a crianças pré-escolares em várias idades por meio da vacinação e a prevalência crescente de transtornos do espectro do autismo."

Tomljenovic L, Shaw CA. **Os adjuvantes da vacina de alumínio contribuem para o aumento da prevalência do autismo?** *J Inorg Biochem* 2011 Nov; 105 (11): 1489-99.

- O alumínio é extremamente neurotóxico, capaz de induzir distúrbios neurológicos e imunológicos em animais e humanos.
- Crianças em países desenvolvidos são expostas a quantidades significativas de adjuvantes de alumínio por meio de programas de vacinação. Essas altas exposições são repetidas em intervalos curtos durante períodos críticos de desenvolvimento do cérebro.
- Este artigo investigou se o alumínio adicionado às vacinas infantis está contribuindo para o aumento da prevalência de transtornos do espectro do autismo.
- Há uma correlação estatisticamente significativa entre a quantidade de crianças que recebem alumínio de suas vacinas e as taxas de distúrbios do espectro do autismo em vários países desenvolvidos (Pearson r = 0,89-0,94).
- Nações com a maior prevalência de transtornos do espectro do autismo (EUA, Reino Unido, Canadá e Austrália) exigem que seus filhos recebam as maiores quantidades de alumínio das vacinas, especialmente entre 2 e 4 meses de idade.
- Injeções repetidas de alumínio em ratos danificaram seus cérebros. As crianças nos Estados Unidos estão expostas a quantidades comparáveis de alumínio das vacinas.
- A FDA exige rótulos de advertência e limites de segurança para alumínio em soluções de alimentação intravenosa, mas não exige advertências ou limites de segurança para alumínio em vacinas.

38

O autismo pode estar relacionado a fatores genéticos e contendo vacinas pediátricas

"Agora surgiram evidências mostrando que o autismo pode em parte resultar de insultos imunológicos no início da vida induzidos por xenobióticos ambientais. Um dos xenobióticos mais comuns com propriedades imunoestimulantes e neurotóxicas, ao qual crianças menores de dois anos de idade são rotineiramente expostas em todo o mundo, é o adjuvante da vacina de alumínio ".

Shaw CA, Sheth S, et al. **Etiologia dos transtornos do espectro do autismo: genes, ambiente ou ambos?** *OA Autism* 2014, 10 de junho; 2 (2): 11.

- Este artigo revisou a literatura científica sobre os efeitos adversos imunológicos e neurológicos do alumínio, especialmente seus adjuvantes em vacinas, e seu papel plausível no autismo.
- Embora a etiologia do autismo esteja relacionada a fatores genéticos, as evidências indicam que as agressões no início da vida ao sistema imunológico, induzidas por fatores ambientais, como as vacinas contendo alumínio, também devem ser consideradas.
- Os adjuvantes de alumínio nas vacinas estimulam o sistema imunológico a produzir altos níveis de anticorpos, mas também podem provocar reações adversas autoimunes e inflamatórias graves.
- As vacinas com adjuvantes de alumínio são injetadas no corpo contornando as barreiras protetoras do trato gastrointestinal e da pele. A absorção de alumínio por este modo é mais eficiente do que por ingestão, aumentando a probabilidade de um resultado tóxico.
- O alumínio derivado da vacina pode a) persistir no corpo por longos períodos, b) desencadear respostas imunes patológicas, c) danificar o sistema nervoso central e d) alterar a expressão de genes que afetam os processos inflamatórios.
- Crianças em todo o mundo estão expostas a maiores quantidades de vacinas contendo alumínio do que adultos.
- Predisposições genéticas podem sensibilizar algumas crianças a danos no sistema nervoso central induzidos por vacinas pediátricas contendo alumínio .

39

O alumínio nas vacinas pode provocar disfunções permanentes do cérebro e do sistema imunológico

"Como as crianças podem estar em maior risco de complicações induzidas pela vacina , uma avaliação rigorosa dos impactos adversos à saúde relacionados à vacina na população pediátrica é urgentemente necessária."

Tomljenovic L, Shaw CA. **Mecanismos de toxicidade e autoimunidade do adjuvante de alumínio em populações pediátricas.** *Lupus* 2012; 21 (2): 223-30.

- Este artigo analisou os efeitos da toxicidade do adjuvante de alumínio de vacinas nos sistemas neurológico e imunológico de crianças em desenvolvimento.
- Embora o alumínio seja uma neurotoxina, crianças em idade pré-escolar são repetidamente injetadas com grandes quantidades de adjuvantes de alumínio de várias vacinas durante períodos críticos do desenvolvimento do cérebro. Isso pode levar a distúrbios do neurodesenvolvimento e autoimunes.
- Durante o desenvolvimento pós-natal, o cérebro da criança é mais permeável às toxinas e os rins são menos capazes de eliminá-las. Assim, as crianças apresentam um risco maior do que os adultos de reações adversas aos adjuvantes de alumínio nas vacinas.
- Os mesmos processos que fazem com que os adjuvantes de alumínio aumentem a imunidade podem induzir hiperatividade imunológica, um risco conhecido de doenças autoimunes.
- A resistência genética à autoimunidade pode ser anulada após a administração simultânea de apenas dois ou três adjuvantes imunológicos.
- As propriedades de estimulação imunológica dos adjuvantes de alumínio em vacinas têm semelhanças com várias doenças autoimunes / inflamatórias, como artrite, esclerose múltipla, diabetes tipo 1, doença inflamatória intestinal, síndrome da fadiga crônica, lúpus e distúrbios do espectro do autismo.
- Os estudos de segurança de vacinas freqüentemente comparam uma vacina contendo alumínio a um adjuvante de alumínio “placebo”, uma prática que produz dados falsos sobre reações adversas relacionadas à vacina .

40

O alumínio nas vacinas pode causar fadiga crônica, distúrbios do sono, distúrbios desmielinizantes semelhantes à esclerose múltipla e problemas de memória

"Com base em nossos dados clínicos e experimentais, acreditamos que maior atenção deve ser dada aos possíveis efeitos neurológicos de longo prazo de doses continuamente crescentes de vacinas contendo alúmen administradas à população em geral."

Gherardi RK, Authier F. **Miofasciíte macrofágica: caracterização e fisiopatologia** . *Lupus* fevereiro de 2012; 21 (2): 184-89.

- Este artigo resume as evidências sobre miofasciíte macrofágica (MMF), uma condição de saúde incapacitante que ocorre em algumas pessoas após receberem uma vacina contendo alumínio .
- O alumínio nas vacinas pode se acumular no local da injeção ou circular no sangue, viajar para outras células e nódulos linfáticos e, eventualmente, acumular-se em órgãos distantes, como o baço e o cérebro.
- A maioria dos pacientes com MMF tem uma lesão preenchida com alumínio no músculo no local da vacinação anterior.
- Os sintomas de MMF incluem fadiga crônica, mialgia difusa crônica (fraqueza muscular), artralgia (dor nas articulações), disfunções cognitivas que afetam a memória e a atenção, distúrbios do sono e dores de cabeça incapacitantes.
- Quase 20% dos pacientes com MMF desenvolvem uma doença autoimune, incluindo doenças desmielinizantes neuromusculares e semelhantes à esclerose múltipla .
- O MMF pode ser induzido em camundongos, ratos e macacos pela vacinação.
- MMF e síndrome autoimune induzida por adjuvantes (ASIA) são doenças semelhantes.

41

Fadiga crônica, dor crônica e distúrbios cognitivos todos foram associados ao alumínio em vacinas

"Lesões de miofasciíte macrofágica (MMF) correspondem a granulomas alumínicos de longa duração , resultantes de injeção intramuscular prévia de vacinas com adjuvante de alumínio ."

Rigolet M, Aouizerate J, et al. **Características clínicas em pacientes com miofasciite macrofágica de longa duração .** *Front Neurol* 2014, 28 de

novembro; 5: 230.

- A miofasciíte macrofágica (MMF) é caracterizada por lesões musculares de hidróxido de alumínio no local de uma vacinação anterior. As lesões são granulomas persistentes de longa duração encontrados nos músculos deltóides de adultos e quadríceps em crianças, locais comuns de vacinação.
- Várias vacinas contêm hidróxido de alumínio, que foi identificado como o fator causal das lesões de MMF.
- Pacientes adultos com lesões persistentes de MMF freqüentemente desenvolvem dor musculoesquelética crônica (artromialgias), fadiga crônica e distúrbios cognitivos (incluindo prejuízo de memória e síndrome disexecutiva). Distúrbios de humor, dor de cabeça e falta de ar também são sintomas comuns.
- As mulheres têm maior probabilidade do que os homens de desenvolver MMF.
- O tempo médio entre o início dos sintomas de MMF e o diagnóstico é de 5,5 anos, embora a condição seja provavelmente subdiagnosticada.

Síndrome autoimune / inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA) é outro termo para um conjunto semelhante de sintomas comuns.

42

O alumínio nas vacinas pode causar miofasciíte macrofágica, fadiga crônica e fraqueza muscular

"Miofaciíte macrofágica pode ser definida como uma nova condição emergente que pode ser desencadeada pela exposição a vacinas contendo alúmen , em pacientes com um histórico genético específico."

Israeli E, Agmon-Levin N., et al. **Miofaciite macrofágica uma doença auto-imune relacionada à vacina (alum).** *Clin Rev Allergy Immu* 2011 Out; 41 (2): 163-8.

O alumínio nas vacinas pode causar miofacite macrofágica (MMF), uma reação imunológica adversa que se manifesta como fadiga crônica, mialgia, artralgia e fraqueza muscular.

O MMF é acompanhado por uma lesão imunologicamente ativa no músculo onde a vacina contendo alumínio foi injetada.

43

Exley C, Swarbrick L, et al. **Um papel para a carga corporal de alumínio na miofasciite macrofágica associada à vacina e na síndrome da fadiga crônica.** *Med Hypotheses,* fevereiro de 2009; 72 (2):
135-39.

"Miofasciíte macrofágica e síndrome da fadiga crônica são condições gravemente incapacitantes que podem ser causadas por reações adversas a adjuvantes contendo alumínio em vacinas."

44

Lach B, Cupler EJ. **A miofasciíte macrofágica em crianças é uma reação localizada à vacinação.** *J Child Neurol* 2008 junho; 23 (6): 614-19.

"Acreditamos que a miofasciíte macrofágica representa uma marca histológica localizada de imunização anterior com os adjuvantes de hidróxido de alumínio contidos nas vacinas,

em vez de uma doença muscular inflamatória primária ou distinta. "

45

O alumínio nas vacinas pode causar o sistema nervoso central distúrbios e sintomas semelhantes à esclerose múltipla

"A associação entre miofasciite macrofágica (MMF) e distúrbios semelhantes à esclerose múltipla pode fornecer novos insights sobre as questões controversas que cercam as vacinações e distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central."

Authier FJ, Cherin P, et al. **Doença do sistema nervoso central em pacientes com miofasciíte macrofágica.** *Brain* 2001 maio; 124 (Pt 5): 974-83.

O MMF se manifesta como mialgia difusa (dor muscular) e distúrbios desmielinizantes do sistema nervoso central semelhantes à esclerose múltipla . Ocorre após uma reação local persistente a injeções de vacinas contendo alumínio .

A biópsia muscular e o diagnóstico de MMF podem ocorrer entre 3 meses e mais de 6 anos após o recebimento de uma vacina contendo alumínio .

46

Gherardi RK, Coquet M, et al. **Lesões de miofasciíte macrofágica avaliam a persistência a longo prazo do hidróxido de alumínio derivado da vacina no músculo.** *Brain* Set 2001; 124 (Pt 9):
1821-31.

"Concluímos que a lesão de MMF é secundária à injeção intramuscular de vacinas contendo hidróxido de alumínio , mostra persistência de hidróxido de alumínio em longo prazo e uma reação imune local em curso, e é detectada em pacientes com sintomas sistêmicos que apareceram posteriormente à vacinação."

Os exames de sangue de pacientes com miofasciíte macrofágica revelaram exposição a vacinas contendo um adjuvante de alumínio imunoestimulante.

A mialgia difusa e a fadiga foram significativamente mais frequentes em pacientes com, em vez de sem, lesão de MMF no músculo deltóide, onde uma vacina contendo alumínio foi injetada.

47

O alumínio nas vacinas pode viajar para órgãos distantes, como o baço e o cérebro, e se tornar "insidiosamente inseguro"

"O alumínio tem alto potencial neurotóxico e a administração de doses continuamente crescentes deste adjuvante pouco biodegradável na população deve ser avaliada cuidadosamente pelas agências reguladoras, uma vez que o composto pode ser insidiosamente inseguro".

Khan Z, Combadière C, et al. **Translocação lenta dependente de CCL2 de partículas biopersistentes do músculo para o cérebro.** *BMC Med* 2013; 11: 99.

Os cientistas desenvolveram vários experimentos com ratos para determinar a distribuição biológica do alumínio relacionado à vacina .

O alumínio nas vacinas viaja do local da injeção para órgãos distantes como o baço e o cérebro, onde ainda foi detectado um ano depois.

O alumínio permanece nas células por muito tempo após a vacinação e pode causar distúrbios neurológicos e síndrome autoimune induzida por adjuvantes (ASIA).

48

Shaw CA, Li Y, Tomljenovic L. A **administração de alumínio a camundongos neonatais em quantidades relevantes para a vacina está associada a resultados neurológicos adversos de longo prazo.** *J Inorg Biochem* 2013, novembro; 128: 237-44.

"Esses dados atuais implicam o alumínio injetado no início da vida pós-natal em algumas alterações do sistema nervoso central que podem ser relevantes para uma melhor compreensão da etiologia dos transtornos do espectro do autismo."

Neste estudo, camundongos jovens foram injetados com níveis altos ou baixos de adjuvantes de alumínio (projetados para se correlacionar com os esquemas de vacinas infantis dos EUA ou da Escandinávia).

Mudanças significativas foram observadas nos camundongos, afirmando o papel dos adjuvantes de alumínio na alteração adversa do sistema nervoso central.

49.

Os adjuvantes de alumínio adicionados às vacinas são "insidiosamente inseguros" e podem causar déficits cognitivos de longo prazo

"Estudos em modelos animais e humanos mostraram que os adjuvantes de alumínio, por si só, causam doenças auto-imunes e inflamatórias. Esses achados plausivelmente implicam em adjuvantes de alumínio em vacinas pediátricas como fatores causais que contribuem para o aumento das taxas de transtornos do espectro do autismo em países onde doses múltiplas são administradas quase que universalmente. "

Shaw CA, Seneff S, et al. **Entropia induzida por alumínio em sistemas biológicos: implicações para doença neurológica.** *J Toxicol* 2014; 2014: 491316.

- A exposição ao alumínio produz efeitos adversos em organismos vivos e é especialmente prejudicial ao sistema nervoso central. Não é seguro, mesmo em pequenas quantidades.
- Este artigo fornece ampla evidência de que a exposição ao alumínio em todas as formas estudadas, incluindo o alumínio administrado como um adjuvante imunoestimulante adicionado às vacinas, é prejudicial.
- O hidróxido de alumínio, um adjuvante de vacina comum, é "insidiosamente inseguro". Doses cumulativas de alumínio das vacinas podem induzir déficits cognitivos de longo prazo , como encefalopatia e demência degenerativa.

O alumínio dos adjuvantes da vacina atravessa as barreiras sangue-cérebro e sangue-líquido cefalorraquidiano, provocando respostas imunoinflamatórias prejudiciais nos tecidos neurais.

Os estudos clínicos sobre a segurança da vacina freqüentemente administram injeções contendo alumínio a um grupo "controle" como um "placebo" inofensivo, apesar das evidências de que o alumínio é tóxico para humanos e animais. Seu uso como placebo não pode ser justificado.

50.

O alumínio nas vacinas pode causar a morte de neurônios além de déficits motores e de memória semelhantes à Síndrome da Guerra do Golfo

"A neurotoxicidade demonstrada do hidróxido de alumínio e sua relativa onipresença como um adjuvante sugerem que um maior escrutínio pela comunidade científica é garantido."

Shaw CA, Petrik MS. **As injeções de hidróxido de alumínio levam a déficits motores e motores degeneração de neurônios.** *J Inorg Biochem,* novembro de 2009; 103 (11): 1555.

- A Síndrome da Guerra do Golfo afligiu muitos veteranos dos militares ocidentais com déficits cognitivos e motores semelhantes à esclerose lateral amiotrófica (ELA), uma doença neurodegenerativa progressiva que destrói células nervosas.
- Este estudo analisou se os adjuvantes de alumínio (e esqualeno) em vacinas administradas a veterinários da Guerra do Golfo poderiam estar ligados a déficits cognitivos e comportamentais.
- Os ratos injetados com alumínio mostraram déficits significativos na memória e nas funções motoras. Eles também tinham anormalidades patológicas características de doenças neurológicas, como Alzheimer e demência.
- Os resultados relatados neste artigo correspondem a outros estudos que demonstram que os adjuvantes de alumínio podem ser neurotóxicos.

Petrik MS, Wong MC, et al. **O adjuvante de alumínio ligado à doença da Guerra do Golfo induz a morte do neurônio motor em camundongos.** *Neuromolecular Med* 2007; 9 (1): 83-100.

"Essas descobertas sugerem um possível papel para o adjuvante de alumínio em algumas características neurológicas associadas à doença da Guerra do Golfo."

Neste estudo, os camundongos foram injetados com adjuvantes em doses equivalentes àquelas dadas aos veteranos da Guerra do Golfo dos Estados Unidos vacinados. O teste mostrou perda significativa de neurônios motores e

déficits progressivos de força.

52

O alumínio nas vacinas pode causar disfunção cognitiva, fadiga crônica, autoimunidade e síndrome da Guerra do Golfo

“A persistência a longo prazo do hidróxido de alumínio derivado da vacina dentro do corpo ... está associada à disfunção cognitiva.”

Couette M., Boisse MF, et al. **A persistência a longo prazo do hidróxido de alumínio derivado da vacina está associada à disfunção cognitiva crônica.** *J Inorg Biochem*, novembro de 2009; 103 (11): 1571-
78

- Os pesquisadores desenvolveram testes neuropsicológicos para avaliar a disfunção cognitiva em pacientes que desenvolveram miofasciite macrofágica a partir de vacinas contendo hidróxido de alumínio.

- A disfunção cognitiva associada à miofasciíte macrofágica afeta principalmente as funções executivas, como memória, atenção e planejamento.

53

Gherardi RK. **Lições da miofasciíte macrofágica: em direção à definição de uma vacina síndrome relacionada ao adjuvante** . *Rev Neurol (Paris)* fevereiro de 2003; 159 (2): 162-64.

- A miofasciíte macrofágica é reconhecida por uma lesão imunologicamente ativa que pode persistir por anos no músculo deltoide no local da injeção da vacina contendo um adjuvante de alumínio.

- Os sintomas de miofasciíte macrofágica induzida por vacina incluem mialgias e fadiga crônica em metade dos pacientes, e doenças autoimunes, como esclerose múltipla, em um terço dos casos. A estimulação imunológica crônica também pode causar artrite reumatóide.

- Muitos veteranos da Guerra do Golfo apresentam sintomas semelhantes aos de pacientes com miofasciite macrofágica. Várias vacinas administradas em um curto período de tempo foram reconhecidas como o principal fator de risco para a síndrome da Guerra do Golfo.

54

Vacinas adjuvantes de alumínio podem causar danos ao sistema nervoso sistema e causar doenças autoimunes

"Demonstrou-se que o alumínio causa impacto no sistema nervoso central em todos os níveis, inclusive alterando a expressão do gene. Esses resultados devem levantar preocupações sobre o uso crescente de sais de alumínio como adjuvantes de vacinas. "

Shaw CA, Li D, Tomljenovic L. **Existem impactos negativos no SNC dos adjuvantes de alumínio usados em vacinas e imunoterapia?** *Immunotherapy* 2014; 6 (10): 1055-71.

- Este trabalho revisou a literatura científica sobre o uso de sais de alumínio como adjuvantes de vacinas, incluindo seus efeitos tóxicos no sistema nervoso e o potencial de indução de autoimunidade.
- As vacinas adjuvantes de alumínio podem causar miofasciíte macrofágica (MMF). Os sintomas clínicos incluem mialgia, artralgia, fadiga crônica, autoimunidade e disfunção cognitiva.
- Embora o MMF esteja associado a uma lesão macrofágica no local da vacinação, é uma doença sistêmica.
- Os pacientes com MMF são geralmente mulheres de meia-idade que receberam pelo menos uma vacina contendo alumínio nos 10 anos anteriores ao diagnóstico de MMF.
- As vacinas adjuvantes ao alumínio podem causar a síndrome ASIA, associada a doenças autoimunes.
- Nos países ocidentais, as crianças podem ser injetadas com 4,225 mg de alumínio durante a infância e até 1,475 mg de alumínio durante uma única visita pediátrica.
- Nações que requerem a maioria das vacinas com adjuvante de alumínio para crianças têm as taxas de autismo mais altas.
- Com base na literatura científica atual, é improvável que no futuro o alumínio seja considerado seguro para uso em vacinas.

55

Os adjuvantes de alumínio nas vacinas podem ser perigosos, causando autoimunidade e síndrome ASIA em algumas pessoas

"Pesquisas experimentais mostraram que os adjuvantes de alumínio têm potencial para induzir distúrbios imunológicos graves em humanos."

Perricone C, Colafrancesco S, et al. **Síndrome autoimune / inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA) 2013: Desvendando os aspectos patogênicos, clínicos e diagnósticos.** *J*

Autoimmun 2013 dez; 47: 1-16.

- Muitas vacinas contêm adjuvantes de alumínio para estimular uma resposta imune. Em indivíduos suscetíveis, essas vacinas podem causar a síndrome ASIA, uma doença autoimune com manifestações neurológicas e cognitivas.

- Os adjuvantes de alumínio nas vacinas também têm sido associados a condições como artrite, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome da fadiga crônica, síndrome da Guerra do Golfo, miofasciíte macrofágica, formação de granuloma e reações alérgicas.

- Os sintomas clínicos associados à autoimunidade induzida pela vacina podem levar meses ou anos para se manifestar, muito mais do que os intervalos de tempo utilizados na maioria dos estudos de segurança da vacina.

- As diferenças genéticas podem fazer com que as pessoas reajam de maneira diferente às vacinas. Portanto, os calendários de vacinação devem ser personalizados e os cientistas devem desenvolver técnicas de previsão para determinar quais populações têm maior probabilidade de apresentar reações adversas às vacinas.

56

Adjuvantes de vacinas, como alumínio e óleo em água emulsões podem causar doenças autoimunes

"A ideia de que o componente adjuvante das vacinas pode aumentar ou desencadear a autoimunidade ou doenças autoimunes representa uma observação intrigante que pode explicar uma série de reações adversas observadas após a vacinação."

Pellegrino P, Clementi E, Radice S. **Em adjuvantes da vacina e autoimunidade: atual evidências e perspectivas futuras.** *Autoimmun Rev* 2015, outubro; 14 (10): 880-88.

Neste artigo, os pesquisadores revisaram a literatura científica sobre o uso de adjuvantes em vacinas, incluindo as formas pelas quais eles podem

induzir reações adversas autoimunes.

- Os adjuvantes são substâncias adicionadas às vacinas para melhorar a resposta imunológica. Eles podem conservar as doses de antígeno enquanto aumentam os títulos de anticorpos.
- Existem vários adjuvantes, cada um com mecanismos de ação específicos que podem alterar a resposta imune e o risco de efeitos adversos.
- Os adjuvantes atualmente aprovados incluem sais de alumínio, emulsões de óleo em água (MF59, AS03 e AF03), virossomas e AS04.
- MF59 contém esqualeno. O AS03 contém esqualeno e á-tocoferol, que tem sido associado ao desenvolvimento da narcolepsia, um distúrbio crônico do sono.
- Os adjuvantes podem causar a síndrome ASIA, um espectro de danos imunológicos e reações adversas pós-vacinais debilitantes.
- Vários fatores podem influenciar a resposta imune e o risco de eventos adversos após a vacinação, incluindo predisposição genética, drogas concomitantes, raça e sexo.

57

Mercúrio e alumínio em vacinas podem causar autoimunidade e distúrbios neurológicos

"O presente estudo representa a primeira meta-análise bem definida de uma plataforma molecular capaz de racionalizar a relação causa-efeito potencial entre a vacinação e os eventos adversos subsequentes."

Reatividade **cruzada do peptídeo** Kanduc D **.: o pecado original das vacinas.** *Front Biosci (Schol Ed)* 2012
1 de junho; 4: 1393-1401.

Este artigo descreve vários problemas com a tecnologia atual de vacinas, como a capacidade dos micróbios de escapar do sistema imunológico e o uso de adjuvantes que podem causar autoimunidade.

- Vacinas baseadas em antígenos de matéria infecciosa induzem uma resposta imunológica pobre ou inexistente. É por isso que adjuvantes como hidróxido de alumínio e emulsões de óleo são incluídos nas vacinas para estimular as respostas imunológicas.

- Os adjuvantes podem induzir hiperativação do sistema imunológico, iniciando processos autoimunes. Ataques autoimunes contra a mielina podem causar doenças desmielinizantes, enquanto ataques contra proteínas e antígenos que afetam a cognição e o comportamento podem causar autismo e distúrbios de comportamento.

-

58

Dórea JG. **Exposição ao mercúrio e ao alumínio no início da vida: vulnerabilidade do desenvolvimento como fator modificador dos efeitos neurológicos e imunológicos.** *Int J Environ Res Saúde Pública*
23 de janeiro de 2015; 12 (2): 1295-13.

Este artigo revisou a literatura científica sobre os efeitos do mercúrio e do alumínio em vacinas em recém-nascidos e bebês.

- O mercúrio e o alumínio afetam os sistemas neurológico, imunológico e renal.

- O efeito sinérgico do mercúrio e do alumínio, agentes tóxicos em algumas vacinas, não foi

devidamente estudado.

59.

Ovelhas e camundongos vacinados repetidamente desenvolveram-se lesões autoimunes

"O presente relatório é a primeira descrição de uma nova síndrome ovina (síndrome ovina ASIA) ligada à vacinação múltipla e repetitiva e que pode ter consequências devastadoras, como aconteceu após a vacinação obrigatória contra a febre catarral ovina em 2008."

Luján L, Pérez M, et al. **Síndrome autoimune / autoinflamatória induzida por adjuvantes (síndrome ASIA) em ovinos comerciais.** *Immunol Res* 2013 julho; 56 (2-3): 317-24.

- Este trabalho identifica uma nova forma de síndrome autoimune / inflamatória induzida por adjuvantes (síndrome ASIA) em ovinos, associada a vacinações contendo adjuvantes de alumínio.

A condição aparece em algumas ovelhas 2 a 6 dias após serem vacinadas. Os sintomas da fase aguda incluem resposta insuficiente a estímulos externos e meningoencefalite aguda. A fase crônica causa atrofia muscular, neurodegeneração da substância cinzenta da medula espinhal e morte.

60

Tsumiyama K, Miyazaki Y, Shiozawa S. **Teoria da criticidade auto-organizada da autoimunidade.** *PLoS ONE* 2009; 4 (12): e8382.

"A autoimunidade parece ser a consequência inevitável da superestimulação do sistema imunológico do hospedeiro pela imunização repetida."

- Os cientistas vacinaram repetidamente ratos que não são propensos a doenças auto-imunes. Eles descobriram que a superestimulação do sistema imunológico eventualmente resulta em lesão autoimune semelhante ao lúpus eritematoso sistêmico.

- As células T em camundongos vacinados repetidamente eventualmente produziram autoanticorpos.

- A autoimunidade sistêmica ocorre quando as células T do hospedeiro são superestimuladas pela exposição repetida a antígenos além da integridade de seus sistemas imunológicos.

Algumas pessoas podem estar predispostas a desenvolver vacinas autoimunidade induzida

"Historicamente, os testes de vacinas têm excluído rotineiramente indivíduos vulneráveis com uma variedade de doenças pré-existentes . Por causa desse viés de seleção, a ocorrência de reações adversas graves resultantes de vacinações na vida real, onde as vacinas são obrigatórias para todos os indivíduos, independentemente de seus fatores de suscetibilidade, pode ser consideravelmente subestimada ".

Soriano A, Nesher G, Shoenfeld Y. **Prevendo autoimunidade pós-vacinação : quem pode estar em risco?** *Pharmacol Res,* fevereiro de 2015; 92: 18-22.

- Este artigo revisou a literatura científica para avaliar quem pode estar em risco aumentado de desenvolver uma doença autoimune induzida por vacina .
- Pessoas com história prévia de reações adversas relacionadas à vacina , história familiar de doenças autoimunes, presença de autoanticorpos ou certas assinaturas genéticas podem ser mais suscetíveis a desenvolver autoimunidade após as vacinações.
- Reações adversas e doenças autoimunes, como a síndrome ASIA, podem ser desencadeadas por ingredientes da vacina, incluindo adjuvantes de alumínio.
- As doenças autoimunes potenciais após a vacinação incluem lúpus eritematoso sistêmico, artrite, diabetes, trombocitopenia, vasculite, síndrome de Guillain-Barré e distúrbios desmielinizantes.
- Quase todas as vacinas foram associadas a doenças autoimunes. Uma ligação entre autoimunidade e uma vacina anterior nem sempre é aparente.

Gripe

A vacina contra a gripe foi originalmente desenvolvida na década de 1940 para proteger o pessoal militar. Em 1960, vacinas contra influenza foram recomendadas para adultos com mais de 65 anos de idade. Hoje, eles são fortemente encorajados ou exigidos para quase todos, incluindo bebês com idade acima de 6 meses, crianças, adolescentes, mulheres grávidas (todos os trimestres), adultos saudáveis, idosos e profissionais de saúde. Esperava-se que cerca de 170 milhões de doses fossem produzidas apenas para o mercado dos EUA durante a temporada de influenza de 2015/2016, um aumento substancial em relação aos 32 milhões de doses disponibilizadas em 1990.

Os artigos científicos neste capítulo documentam vários problemas com vacinas contra influenza. Por exemplo, estudos mostram que a vacinação anual contra a gripe sazonal reduz a imunidade protetora contra cepas pandêmicas mais virulentas. Pessoas que são naturalmente expostas aos vírus da influenza circulantes - indivíduos não vacinados - têm probabilidade de obter proteção cruzada contra outras cepas da doença. As pessoas vacinadas não têm esse benefício de proteção cruzada . Os estudos em animais confirmam os benefícios para a saúde de uma infecção anterior. Camundongos que foram infectados com uma cepa não letal de influenza e depois expostos a uma cepa letal tiveram uma taxa de sobrevivência melhor do que os camundongos que não foram infectados antes de serem expostos a uma cepa letal.

Outros artigos científicos mostram que a política do CDC de vacinação de mulheres grávidas não é apoiada pela ciência, a vacina contra influenza não é muito eficaz e as crianças que recebem uma vacina inativada contra influenza têm probabilidade significativamente maior de serem hospitalizadas do que crianças não vacinadas . Embora as vacinas contra influenza tenham sido originalmente recomendadas para idosos, não há evidências de que as vacinas contra influenza melhorem as taxas de mortalidade de idosos. Também não há evidências de que a vacinação dos profissionais de saúde proteja seus pacientes.

As campanhas de marketing da vacina contra a gripe também são problemáticas. As autoridades de saúde e o CDC usam táticas de intimidação, exageram os perigos da influenza e aumentam os benefícios da vacinação contra influenza para aumentar o número de pessoas que recebem as vacinas contra influenza. Essas práticas antiéticas restringem as possibilidades de discussão racional e políticas públicas de saúde razoáveis.

A vacinação anual contra cepas comuns de gripe reduz a imunidade protetora contra cepas mais perigosas da doença

"Como as crianças são imunologicamente ingênuas aos vírus da gripe, a vacinação desse grupo etário a cada ano pode prevenir a indução da imunidade heterossubtípica, deixando os bebês mais suscetíveis às cepas pandêmicas da gripe."

Bodewes R, Kreijtz JH, Rimmelzwaan GF. **Vacinações anuais contra a gripe: um duplo gume espada?** *Lancet Infect Dis* 2009 dez; 9 (12): 784-88.

- Muitos países recomendam vacinas anuais contra influenza para membros de sua população. Este artigo avaliou a sabedoria dessa prática.
- A infecção natural com vírus influenza A comuns fornece imunidade heterossubtípica, ou seja, proteção contra vírus influenza A mais letais de outros subtipos não relacionados.
- A vacinação contra a influenza sazonal interfere no desenvolvimento da imunidade protetora natural contra infecções potencialmente letais de novos subtipos do vírus influenza.
- A vacinação anual de crianças contra cepas comuns de influenza pode ser contraproducente, impedindo-as de adquirir imunidade mais abrangente, deixando-as desprotegidas contra cepas pandêmicas perigosas da doença.

Estudos realizados em ratos mostram que a imunidade heterossubtípica é essencial para se manter vivo.

A recomendação em vários países de vacinar todas as crianças saudáveis de 6 a 59 meses de idade contra a influenza deve ser reavaliada porque pode interferir na proteção contra subtipos de vírus influenza A emergentes e mais virulentos.

A vacinação prévia contra a gripe sazonal pode aumentar o risco de contrair um caso

grave de gripe pandêmica

"Nós relatamos as descobertas de quatro estudos epidemiológicos no Canadá, mostrando que o recebimento anterior da vacina trivalente inativada contra influenza de 2008-09 foi associado ao aumento do risco de doença pandêmica H1N1 assistida por médicos durante a primavera-verão de 2009."

Skowronski DM, De Serres G, et al. **Associação entre a vacina sazonal da gripe 2008-09 e a doença pandêmica H1N1 durante a primavera-verão de 2009: quatro observacionais estudos do Canadá.** *PLoS Med* 2010, 6 de abril; 7 (4): e1000258.

- Quatro estudos mostraram que os destinatários de uma vacina contra a influenza sazonal tinham um risco significativamente aumentado de desenvolver influenza pandêmica grave em comparação com as pessoas que não receberam a vacina sazonal.
- O recebimento anterior de uma vacina contra a influenza sazonal aumentou significativamente o risco de exigir atenção médica para doenças devido ao novo vírus da pandemia de influenza H1N1 (odds ratio, OR = 1,4 a 2,5).
- A vacinação anual contra a influenza sazonal pode prevenir a imunidade mais robusta, complexa e de proteção cruzada adquirida pela infecção natural.

Essas descobertas têm implicações científicas sobre a relação entre as cepas de influenza sazonal e pandêmica e como controlar a influenza.

Crum-Cianflone NF, Blair PJ, et al. **Características clínicas e epidemiológicas de um surto do novo vírus influenza A H1N1 (de origem suína) entre militares dos Estados Unidos beneficiários.** *Clin Infect Dis* , 15 de dezembro de 2009; 49 (12): 1801-10.

Os militares infectados com a nova pandemia de gripe H1N1 (gripe suína) eram significativamente mais prováveis do que aqueles sem infecção pelo vírus da gripe pandêmica

receberam uma injeção contra a gripe sazonal.

Os camundongos infectados com o vírus da influenza sazonal sobreviveram à exposição a uma cepa letal da influenza; ratos vacinados morreram

"Durante uma próxima pandemia, especialmente as crianças que receberam a vacina anual contra a gripe correm maior risco de desenvolver uma doença grave e um resultado fatal da doença do que aquelas que sofreram uma infecção com uma cepa do vírus da influenza A sazonal. Isso, é claro, seria uma grande preocupação e é apoiado pelos dados obtidos em nosso modelo de mouse. "

Bodewes R, Kreijtz JH, et al. **A vacinação contra o vírus da influenza A / H3N2 humana evita a indução de imunidade heterossubtípica contra a infecção letal pela influenza aviária Vírus A / H5N1.** *PloS One* 2009; 4 (5): e5538.

- A infecção natural com cepas sazonais de influenza fornece imunidade heterossubtípica (proteção cruzada) contra cepas pandêmicas mais virulentas de um subtipo diferente.
- A imunidade mediada por células induzida por infecção natural com vírus da influenza sazonal geralmente causa uma infecção não grave do trato respiratório superior e, a seguir, confere proteção contra cepas de influenza pandêmica mais virulentas.
- A vacinação contra cepas moderadas de influenza sazonal impede a proteção cruzada contra cepas letais de influenza.
- Os camundongos que foram vacinados contra um vírus da gripe sazonal e, em seguida, infectados com um vírus da gripe aviária pandêmica virulenta tiveram títulos de vírus do pulmão no dia 7 pós-infecção que foram 100 vezes maiores do que os camundongos que não foram vacinados contra a gripe sazonal antes da infecção com a gripe pandêmica.

  Os camundongos vacinados apresentaram doença mais grave e morreram quando expostos à pandemia de gripe. Os ratos não vacinados sobreviveram.

  Os resultados deste estudo encorajam a reconsideração da recomendação padrão para vacinar todas as crianças saudáveis contra a gripe sazonal.

Os camundongos vacinados contra a influenza sazonal morreram após a exposição à influenza pandêmica; ratos não vacinados sobreviveram

"A vacinação anual pode dificultar o desenvolvimento de imunidade de reação cruzada contra os vírus influenza A de novos subtipos, que de outra forma seriam induzidos por infecção natural."

Bodewes R, Fraaij PL, et al. **A vacinação anual contra influenza afeta o desenvolvimento da heterosubtypic immunity.** *Vacina* 2012 7 de dezembro; 30 (51): 7407-10.

Este artigo resume estudos anteriores sobre imunidade de proteção cruzada em camundongos.

Kreijtz JH, Bodewes R, et al. **A infecção de camundongos com vírus influenza A / H3N2 humano induz imunidade protetora contra infecção letal com vírus influenza A / H5N1.** *Vacina* 6 de agosto de 2009; 27 (36): 4983-89.

- Os camundongos foram infectados com um vírus influenza não letal e, em seguida, expostos a uma cepa letal 4 semanas depois. Outros ratos não foram infectados com um vírus influenza não letal antes de serem expostos à cepa letal. Os ratos infectados tiveram menos sintomas clínicos e menos mortalidade do que os ratos não infectados.

Infecções anteriores com vírus da influenza sazonal conferem proteção contra cepas de influenza mais virulentas. A imunidade heterossubtípica pré-existente pode diminuir o impacto de uma futura pandemia de

8 de janeiro; 25 (4): 612-20.

- Os camundongos infectados com um vírus influenza não letal foram então expostos a uma cepa letal. Eles eliminaram a infecção mais rapidamente e tiveram uma taxa de sobrevivência melhor do que os ratos que não foram infectados antes de serem expostos à cepa letal.

A vacina da gripe da temporada atual não funcionará em pessoas que também receberam a vacina da gripe da temporada anterior

"Em indivíduos vacinados sem evidência de vacinação na temporada anterior, foi demonstrada proteção significativa (62%) contra a influenza adquirida na comunidade . Eficácia substancialmente menor foi observada entre os indivíduos que foram vacinados tanto na temporada atual quanto na anterior. "

Ohmit SE, Petrie JG, et al. **Eficácia da vacina da gripe na comunidade e no lar.** *Clin Infect Dis,* maio de 2013; 56 (10): 1363-69.

- Neste estudo, 328 famílias com 1441 membros da família (60% vacinados / 40% não vacinados) foram acompanhados durante toda uma temporada de influenza.
- Tanto as pessoas vacinadas quanto as não vacinadas contraíram influenza confirmada por laboratório em taxas semelhantes. A vacina não forneceu proteção significativa.
- As únicas pessoas que se beneficiaram com uma vacina contra influenza durante a temporada de influenza foram aquelas que também não receberam uma vacina contra influenza durante a temporada anterior.
- Pessoas que foram vacinadas 2 anos consecutivos não foram protegidas contra a gripe. Na verdade, a eficácia da vacina foi de -45% (negativo 45%).
- Adultos que foram vacinados 2 anos consecutivos tinham a mesma probabilidade de contrair influenza do que adultos que não foram vacinados em nenhum dos dois anos.
- A vacina não protegeu os membros da família que foram expostos à gripe em suas próprias casas. Na verdade, 82% dos adultos que contraíram gripe de outro membro da família foram vacinados. A eficácia da vacina neste grupo foi de -51% (negativo 51 por cento).

Mulheres grávidas vacinadas contra a gripe sazonal e A-H1N1 (gripe suína) tiveram altas taxas de abortos espontâneos

"Só porque uma única vacina foi testada e considerada segura não significa que não haverá um efeito de toxicidade fetal sinérgica associada à administração de duas ou mais vacinas contendo Timerosal a mulheres grávidas e / ou um efeito de toxicidade sinérgica da combinação dos componentes biologicamente ativos contidos nas vacinas administradas concomitantemente ".

Goldman GS. **Comparação de notificações de perda fetal VAERS durante três temporadas consecutivas de influenza: Houve uma toxicidade fetal sinérgica associada com a vacina dupla 200** 9/2 **010**

estação? *Hum Exp Toxicol* maio de 2013; 32 (5): 464-75.

O CDC recomenda vacinas contra influenza para mulheres grávidas. No entanto, algumas mulheres perdem seus bebês após receberem uma vacina contra a gripe.

Este estudo comparou o número de perdas fetais relatadas ao governo durante as temporadas de gripe, quando as mulheres grávidas receberam uma vacina contra a gripe, em comparação com a temporada de gripe 2009/2010, quando as mulheres grávidas receberam duas vacinas contra a gripe - uma vacina sazonal e a vacina A-H1N1 "gripe suína" .

Antes de vacinar mulheres grávidas contra a influenza sazonal e a gripe suína durante a temporada de influenza de 2009/2010, a vacina contra a gripe suína nunca foi testada para segurança (ou eficácia) em mulheres grávidas. Nem duas vacinas contra a gripe diferentes foram co-administradas e testadas quanto à segurança em mulheres grávidas.

Ambas as vacinas contra a gripe suína e sazonal continham 25 mcg de mercúrio por dose, excedendo os níveis de segurança da EPA em vários milhares de vezes para um feto em desenvolvimento inicial durante o primeiro trimestre.

Houve 77,8 notificações de perda fetal por 1 milhão de mulheres grávidas vacinadas durante a temporada de influenza de 2 doses de 2009/2010 vs. 6,8 notificações de perda fetal por 1 milhão de mulheres grávidas vacinadas durante a temporada de influenza de 1 dose anterior - uma alta estatisticamente significativa 11,4 vezes aumentar.

A política do CDC para vacinar mulheres grávidas com vacinas contra influenza contendo timerosal não é apoiada pela ciência

"A recomendação [do CDC] de vacinação contra influenza durante a gravidez não é apoiada por citações em seu próprio documento político ou na literatura médica atual. Considerando os riscos potenciais da exposição materna e fetal ao mercúrio, a administração de timerosal durante a gravidez é injustificada e imprudente. "

Ayoub DM, Yazbak FE. **Vacinação contra influenza durante a gravidez: uma avaliação crítica das recomendações do Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP).**
Journal of American Physicians and Surgeons, verão de 2006; 11 (2): 41-47.

- O Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) do CDC recomenda a vacinação contra influenza durante todos os trimestres da gravidez. Este artigo revisou criticamente essa política e as citações usadas para justificá-la.
- O CDC cita apenas dois artigos para apoiar sua afirmação de que a gripe é mais perigosa durante a gravidez. Ambos os artigos falharam em mostrar que a gripe durante a gravidez é mais grave do que em outras ocasiões.
- As estimativas do CDC sobre a eficácia da vacina não são suportadas pela literatura científica. Em um grande estudo utilizando o próprio banco de dados do CDC - o Vaccine Safety Datalink - não houve diferenças significativas nas taxas de doença entre mulheres grávidas vacinadas e não vacinadas ou seus filhos.
- Em outro estudo, mulheres grávidas vacinadas tiveram 4 vezes mais probabilidade de serem hospitalizadas por doenças semelhantes à influenza do que mulheres grávidas não vacinadas.

  A maioria das vacinas contra influenza para mulheres grávidas contém 25 mcg de mercúrio, uma quantidade que excede em muito os limites de segurança da EPA. A Folha de Dados de Segurança do fabricante da vacina discute o timerosal: "A exposição no útero pode causar retardo mental leve a grave e comprometimento da coordenação motora."

  A política do CDC de recomendar a vacinação contra influenza para mulheres grávidas não é apoiada por dados científicos e deve ser descontinuada.

A vacina da gripe não é muito eficaz, causa reações adversas e podem espalhar doenças para outras pessoas

"A campanha anual de vacinação em massa contra a gripe nos Estados Unidos tem sido ineficaz na prevenção da gripe em receptores de vacina. Os destinatários da vacina devem ser informados sobre as limitações e riscos da vacina e sobre as alternativas à vacinação. Em particular, eles precisam saber da possibilidade de que vacinações repetidas podem aumentar o risco de efeitos adversos. "

Geier DA, King PG, et al. **Vacina contra influenza: revisão da eficácia do programa de imunização dos Estados Unidos e considerações sobre políticas.** *Journal of American Physicians e Surgeons* 2006 Fall; 11 (3): 69-74.

- Este estudo analisou 18 anos de dados e concluiu que a vacina contra influenza tem pouca ou nenhuma eficácia sobre a população dos Estados Unidos na prevenção de casos de influenza, internações hospitalares ou mortes.
- Pessoas que recebem vacinas com vírus da gripe vivo correm o risco de reações adversas e também podem transmitir a doença a pessoas com quem entram em contato, incluindo mulheres grávidas e pessoas com imunidade fraca.
- Os destinatários das vacinas de vírus vivo contra influenza são alertados para evitar contato próximo com pessoas imunocomprometidas por 3 semanas.
- As vacinas de vírus vivos contra influenza podem causar um "supervírus" se a cepa da vacina se recombinar com outra infecção viral contraída pela pessoa vacinada.
- Cerca de 1.300 americanos morrem todos os anos de gripe, consideravelmente menos do que as 36.000 mortes infundadas frequentemente alegadas pelas autoridades de saúde.

73

As vacinas contra a gripe não são eficazes em crianças pequenas; os dados de segurança não são confiáveis

"A recusa dos fabricantes em divulgar todos os dados de resultados de segurança de ensaios realizados em crianças pequenas, juntamente com viés de relatórios óbvios e inconsistências nos estudos primários, não é um bom presságio para uma avaliação justa da segurança das vacinas vivas atenuadas."

Jefferson T, Rivetti A, et al. **Vacinas para prevenir a gripe em crianças saudáveis.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, 15 de agosto; Edição 8: CD004879.

- Esta revisão analisou todos os estudos relevantes de vacinas contra influenza - 75 estudos de todo o mundo, incluindo 17 ensaios clínicos randomizados - para avaliar os efeitos das vacinas contra influenza em crianças saudáveis.
- Em crianças com mais de dois anos de idade, a vacina viva contra influenza é cerca de 33% eficaz (RR = 0,67); As vacinas inativadas contra influenza são cerca de 36% eficazes (RR = 0,64).
- Em crianças com menos de dois anos de idade, as vacinas inativadas contra a gripe "têm efeitos semelhantes aos do placebo".
- Nenhuma evidência convincente pôde ser encontrada mostrando que as vacinas contra influenza podem reduzir a mortalidade, internações hospitalares, complicações graves ou transmissão comunitária da influenza.

74

Jefferson T, Smith S, et al. **Avaliação da eficácia e efetividade das vacinas contra influenza em crianças saudáveis: revisão sistemática.** *Lancet* , 26 de fevereiro de 2005; 365 (9461): 773-80.

"Não registramos nenhuma evidência convincente de que as vacinas podem reduzir a mortalidade, internações, complicações graves e transmissão comunitária da gripe."

- As descobertas neste artigo não apóiam a vacinação de crianças muito pequenas contra a gripe.

Crianças que recebem uma vacina inativada contra influenza são significativamente mais propensas a serem hospitalizadas do que crianças não vacinadas

"A vacina trivalente inativada contra influenza não oferece proteção contra hospitalização em pacientes pediátricos, especialmente crianças com asma. Pelo contrário, descobrimos um risco três vezes maior de hospitalização em indivíduos que receberam a vacina trivalente inativada contra influenza. "

Joshi AY, Iyer VN, et al. **Eficácia da vacina trivalente inativada contra influenza na hospitalização por influenza em crianças: um estudo caso-controle .** *Allergy Asthma Proc*
2012 março-abril; 33 (2): e23-7.

- Os pesquisadores investigaram crianças, de 6 meses a 18 anos, que contraíram influenza confirmada em laboratório. Eles determinaram quem estava hospitalizado por causa da doença e se eles haviam recebido uma vacina contra a gripe.
- Crianças que foram vacinadas contra influenza tiveram 3 vezes mais probabilidade de serem hospitalizadas por complicações relacionadas à influenza do que crianças que não receberam vacina contra influenza (OR = 3,67).
- As crianças asmáticas que receberam a vacina inativada contra a gripe também tiveram uma probabilidade significativamente maior de serem hospitalizadas do que as crianças asmáticas que não receberam a vacina. A gravidade da asma não afetou os resultados.
- Quando as crianças contraem a gripe, é mais provável que necessitem de cuidados hospitalares se tiverem sido previamente vacinadas contra a doença.
- Este estudo mostra que quando a vacina inativada contra influenza é administrada a crianças conforme recomendado pelo CDC, ela não é apenas ineficaz na prevenção de hospitalização relacionada à influenza confirmada em laboratório , mas na verdade aumenta o risco.
- Este estudo foi conduzido em 8 temporadas de influenza, de 1999-2000 a 2006-2007.

As crianças vacinadas contra a gripe sazonal não são protegidas e têm maior probabilidade do que as crianças não vacinadas de desenvolver infecções respiratórias por vírus

"Identificamos um aumento estatisticamente significativo do risco de infecção por vírus respiratório não influenza entre os destinatários da vacina trivalente inativada contra influenza, incluindo aumentos significativos no risco de infecção por rinovírus e coxsackie / echovírus."

Cowling BJ, Fang VJ, et al. **Aumento do risco de infecções por vírus respiratórios não influenza associados ao recebimento da vacina inativada contra influenza.** *Clin Infect Dis* 2012, 15 de junho; 54 (12): 1778-83.

- Em um ensaio clínico duplo-cego randomizado, crianças de 6 a 15 anos foram vacinadas contra a gripe sazonal ou receberam um placebo.
- Embora as crianças que receberam uma vacina contra influenza tenham um risco significativamente menor de infecção por influenza sazonal com *base em evidências sorológicas,* não houve redução estatisticamente significativa na infecção *confirmada de* influenza sazonal quando comparada com crianças que receberam um placebo.
- As crianças que receberam a vacina contra influenza tinham 4 vezes mais probabilidade do que as crianças que receberam um placebo de desenvolver doença respiratória aguda associada à infecção confirmada por *vírus* respiratório *não influenza* (RR = 4,40).
- Os receptores da vacina contra influenza também foram significativamente mais propensos do que aqueles que receberam um placebo de desenvolver infecções respiratórias não influenza de rinovírus, coxsackievírus e ecovírus (RR = 3,46).
- Se as crianças que contraem influenza ganham imunidade inespecífica protegendo-as de outras infecções respiratórias, a vacinação suprimirá esse benefício à saúde, explicando por que as crianças vacinadas contra influenza têm um risco significativamente aumentado de desenvolver doença respiratória aguda não influenza.

Lavar as mãos e ensinar as crianças a higiene adequada pode ser mais eficaz do que vacinas na redução da propagação da gripe e outros vírus respiratórios

"A disparidade de eficácia entre o alto perfil das vacinas e antivirais contra a gripe e o baixo perfil das intervenções físicas é impressionante. As recomendações de saúde pública são quase completamente baseadas no uso de vacinas e antivirais, apesar da falta de evidências fortes. "

Jefferson T, Del Mar C, et al. **Intervenções físicas para interromper ou reduzir a propagação de vírus respiratórios: revisão sistemática.** *BMJ* 2009, 21 de setembro; 339: b3675.

- Cinquenta e nove estudos foram revisados para encontrar evidências da eficácia das medidas de saúde pública para reduzir a propagação de vírus respiratórios.
- Embora as vacinas e medicamentos antivirais sejam altamente promovidos para controlar a propagação da gripe, há poucas evidências que apoiem seu uso generalizado.
- Intervenções físicas, como lavar as mãos e usar máscaras, são baratas e altamente eficazes na prevenção da disseminação de vírus respiratórios. A propagação da síndrome respiratória aguda grave (SARS) diminuiu em 55% por meio da lavagem frequente das mãos (OR = 0,45) e em 68% pelo uso de máscaras (OR = 0,32).
- Os ensaios randomizados de mais alta qualidade mostraram que a disseminação de vírus respiratórios pode ser evitada ensinando-se a higiene adequada às crianças.

78

Jefferson T, Del Mar CB, et al. **Intervenções físicas para interromper ou reduzir a propagação de vírus respiratórios.** *Cochrane Database Syst Rev* 2011 6 de julho; (7): CD006207.

Intervenções simples, de baixo custo e não invasivas , como lavar as mãos, especialmente em crianças pequenas, podem ser mais eficazes do que vacinas e medicamentos antivirais na prevenção da propagação da gripe e de outros vírus respiratórios.

As taxas de mortalidade relacionadas à influenza em idosos não melhorar ao aumentar as taxas de vacinação contra a gripe no idoso

"Não podíamos correlacionar o aumento da cobertura vacinal após 1980 com o declínio das taxas de mortalidade em qualquer faixa etária. Concluímos que os estudos observacionais superestimam substancialmente o benefício da vacinação. "

Simonsen L, Reichert TA, et al. **Impacto da vacinação contra influenza na mortalidade sazonal na população idosa dos EUA.** *Arch Intern Med* , 14 de fevereiro de 2005; 165 (3): 265-72.

- Este estudo analisou dados dos EUA de 33 temporadas de influenza - de 1968 a 2001 - para comparar as taxas de vacinação contra influenza em idosos e seu efeito na mortalidade.
- Antes de 1980, cerca de 15% dos idosos eram vacinados. Em 2001, 65% foram vacinados - um aumento de quatro vezes - ainda assim as taxas de mortalidade relacionadas à influenza permaneceram constantes.

Embora a taxa de vacinação contra influenza em pessoas com 65 anos ou mais tenha aumentado cerca de 50 pontos percentuais de 1980 a 2001, não houve redução correspondente nas mortes relacionadas à influenza.

Em 1968, idosos não vacinados foram expostos a um vírus de influenza pandêmico. Isso conferiu imunidade natural a essa população e pode ser a razão para um declínio nas mortes relacionadas à influenza na década seguinte.

Não há nenhuma evidência científica imparcial de que a influenza
vacinas melhoram as taxas de mortalidade em idosos

"Os estudos de coorte têm consistentemente relataram que a vacinação reduz todas as causas de mortalidade de inverno em cerca de 50% - uma reivindicação surpreendente dado que apenas cerca de 5% de todas as mortes de inverno são atribuíveis à gripe. Esta superestimativa da eficácia da vacina foi agora atribuída a um viés de seleção de fragilidade profundamente confuso. "

Simonsen L, Viboud C, et al. **Vacinação contra influenza e benefícios de mortalidade: novos insights,**
Novas oportunidades. *Vaccine* 2009; 27 (45): 6300-4.

Muitos países contam com a vacinação de idosos para controlar a gripe. Alguns estudos relatam que esta política é eficaz e reduz todas as causas de mortalidade inverno por cerca de 50%, uma reivindicação intocada uma vez que apenas um pequeno número de mortes de inverno em idosos são atribuídos a gripe.

Este artigo analisou as evidências para determinar se as taxas de mortalidade melhoram com a vacinação de idosos.

Os estudos sobre mortalidade excessiva não encontraram diminuição nas mortes nacionais relacionadas à influenza em idosos durante um período em que as taxas de vacinação em idosos quadruplicaram.

Durante as décadas de 1980 e 1990, a porcentagem de idosos que receberam vacinas contra a gripe quadruplicou, mas os epidemiologistas do CDC descobriram que as taxas nacionais de mortalidade relacionadas à gripe na verdade aumentaram.

Cerca de 75% de todas as mortes relacionadas à influenza ocorrem em pessoas com 70 anos ou mais. No entanto, não há estudos randomizados "padrão ouro" para confirmar que as vacinas contra influenza beneficiam essa faixa etária.

Alguns estudos mostram que a vacinação contra influenza parecia prevenir a mortalidade de forma mais eficaz *antes* mesmo do início da temporada de influenza - evidência inequívoca de viés de seleção (falsa randomização).

Revistas médicas influentes continuam a publicar estudos sobre a eficácia da vacina contra influenza que contêm um amplo viés de seleção.

81

Não há evidências de que vacinar trabalhadores de saúde contra a gripe para proteger seus pacientes idosos é eficaz

"A vacinação de profissionais de saúde que cuidam de pessoas com 60 anos ou mais em instituições de longa permanência não mostrou efeito sobre a influenza comprovada em laboratório ou complicações (infecção do trato respiratório inferior, hospitalização ou morte devido a doença do trato respiratório inferior) em pessoas com 60 anos ou mais residente em instituições de longa permanência. "

Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. **Vacinação contra influenza para profissionais de saúde que cuidam de pessoas com 60 anos ou mais que vivem em instituições de longa permanência.** *Banco de dados Cochrane Syst Rev* 2013; Edição 7: CD005187.

- As autoridades geralmente exigem vacinações contra influenza para profissionais de saúde que podem transmitir a influenza a seus pacientes idosos.
- Este artigo analisou todos os estudos randomizados controlados em que profissionais de saúde foram vacinados e testes laboratoriais foram usados para determinar se seus pacientes idosos estavam protegidos contra a gripe e suas complicações.
- Não há evidências de que a vacinação dos profissionais de saúde contra a influenza previna a influenza comprovada em laboratório ou suas complicações em pacientes idosos que vivem em instituições de longa permanência.
- Não há evidências que apóiem a vacinação obrigatória contra influenza de profissionais de saúde que cuidam de idosos em instituições de longa permanência.

82

Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. **Vacinação contra influenza para profissionais de saúde que trabalham com idosos: revisão sistemática.** *Vaccine* 2010, 16 de dezembro; 29 (2): 344-56.

Os dados agrupados de três estudos randomizados controlados mostraram que a vacinação dos profissionais de saúde contra a influenza não teve efeito sobre a influenza, pneumonia ou mortes por

pneumonia em seus pacientes idosos.

83

As políticas de saúde que exigem a vacinação contra influenza para profissionais de saúde para proteger seus pacientes não são apoiadas pela ciência

"Os estudos com o objetivo de provar a crença generalizada de que a vacinação da equipe tem um efeito substancial sobre a morbidade e mortalidade dos pacientes são bastante falhos. Nenhuma evidência confiável mostra que a vacinação do profissional de saúde tem uma vantagem notável para seus pacientes - não na redução da morbidade ou mortalidade do paciente, não no aumento da vacinação do paciente e não na redução do absenteísmo no trabalho do profissional de saúde ".

Abramson ZH. **Qual é, de fato, a evidência de que a vacinação dos profissionais de saúde contra a gripe sazonal protege seus pacientes? Uma revisão crítica.** *Int J Family Med* 2012; 2012:
205464.

- Este documento examinou todos os estudos relevantes da influenza para avaliar as evidências que apóiam as políticas que exigem a vacinação de profissionais de saúde para proteger seus pacientes.
- Os estudos citados pelas autoridades de saúde para justificar a obrigatoriedade de vacinas contra a gripe para todos os profissionais de saúde são extremamente falhos e tais recomendações são tendenciosas.
- Há evidências de que as conclusões do estudo da vacina contra influenza são manipuladas e enganosamente promovidas.

Não há evidências de que o breve encontro de um paciente com profissionais de saúde de clínicas comunitárias aumente substancialmente o risco de contrair influenza.

Não há evidências confiáveis de que a vacinação de profissionais de saúde contra a gripe seja claramente benéfica para seus pacientes. Tais políticas não são sólidas e não são apoiadas pela literatura científica.

Os profissionais de saúde devem ser livres para aceitar ou rejeitar a vacinação contra influenza sem serem sujeitos à coerção legal, institucional ou de pares.

84

Os estudos da vacina contra a gripe têm baixa qualidade e suas conclusões raramente correspondem aos dados reais que estão nesses estudos

"A maioria dos nossos estudos (70%) eram de baixa qualidade com conclusões superotimistas - isto é, não eram corroboradas pelos dados apresentados. Aqueles patrocinados pela indústria tiveram maior visibilidade, pois eram mais propensos a serem publicados por periódicos de alto fator de impacto e eram propensos a receber maior destaque pela mídia científica internacional e leiga, apesar de sua aparente qualidade metodológica e tamanho equivalentes em comparação com estudos com outros financiadores . "

Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. **Relação da qualidade do estudo, concordância, mensagem para levar para casa, financiamento e impacto em estudos de vacinas contra influenza: revisão sistemática.** *BMJ* 2009
12 de fevereiro; 338: b354.

- Os pesquisadores analisaram 259 estudos de influenza para determinar a) a qualidade do estudo, b) se os dados apresentados em cada estudo confirmaram as conclusões dos autores, c) se as conclusões foram de apoio ou críticas à vacina sendo avaliada, e d) se os estudos financiados pela indústria recebem maior exposição.
- Os estudos da vacina contra a gripe têm baixa qualidade e as conclusões do estudo muitas vezes não correspondem aos dados do estudo.
- Embora 70% dos estudos tenham conclusões favoráveis às vacinas contra influenza, apenas 18% mostraram concordância entre os dados relatados e as conclusões do estudo. Mais da metade dos estudos estavam em alto risco de viés.
- Este documento descobriu que estudos de influenza de maior qualidade foram a) significativamente mais propensos a ter conclusões correspondentes aos dados (OR = 16,35), eb) menos probabilidade de ter conclusões que apoiem a eficácia da vacina.
- Os estudos da vacina contra a gripe com conclusões favoráveis apresentam qualidade metodológica significativamente inferior.
- Os estudos de vacinas contra a gripe que recebem financiamento da indústria são publicados em revistas de maior prestígio com maior exposição e são citados com mais frequência do que os que não são da indústria.

patrocinou estudos de tamanho e qualidade semelhantes.

Autoridades de saúde exageram os perigos da gripe e aumentar os benefícios da vacinação contra influenza

"A evidência de que a influenza representa uma ameaça de proporções para a saúde pública é questionável, a evidência de que as vacinas da influenza reduzem resultados importantes centrados no paciente , como mortalidade, não é confiável, a suposição de que a segurança da vacina contra a influenza no passado é preditiva de experiências futuras é incorreta e as intervenções não farmacêuticas para controlar doenças semelhantes à influenza . "

Vacinas Doshi P. **Influenza: hora de repensar.** *JAMA Intern Med* 2013, 10 de junho; 173 (11): 1014-16.

- A gripe é menos assustadora do que o anunciado, as vacinas contra a gripe oferecem menos benefícios do que o esperado e os riscos da vacinação não devem ser subestimados.
- As vacinas contra a gripe não trazem nenhum benefício para a maioria dos receptores, uma vez que a maioria das pessoas não contrai a doença anualmente.
- A "gripe" (também conhecida como doença semelhante à influenza) tem centenas de causas. Não deve ser confundida com a gripe, que é apenas uma dessas causas.
- Os estudos da gripe promovidos pelo CDC mostraram ser substancialmente confundidos pelo " preconceito do usuário saudável " (pessoas mais saudáveis têm maior probabilidade de serem vacinadas), tornando os estudos inúteis.
- A gripe não deve ser chamada de " doença evitável por vacina ", pois a vacina não é muito eficaz.
- As vacinas contra a gripe podem causar efeitos adversos graves e não há evidências confiáveis de que possam prevenir complicações perigosas da doença.

As estratégias de marketing destinadas a aumentar as vacinações contra a gripe carecem de integridade moral e apoio científico

"Uma inspeção mais detalhada das políticas de vacinas contra a gripe mostra que, embora os proponentes empreguem a retórica da ciência, os estudos subjacentes à política são frequentemente de baixa qualidade e não fundamentam as alegações dos funcionários. A vacina pode ser menos benéfica e menos segura do que foi alegado, e a ameaça da gripe parece exagerada. "

Doshi P. **Influenza: marketing de vacina por marketing de doença.** *BMJ* 2013, 16 de maio; 346: f 3037.

- Em 1960, o CDC recomendou vacinações contra a gripe para os idosos. Em 2010, a vacinação contra a gripe era recomendada para quase todos, incluindo bebês com mais de 6 meses, crianças, adolescentes, mulheres grávidas (todos os trimestres), adultos saudáveis e profissionais de saúde.

- Em 1990, 32 milhões de doses da vacina contra influenza estavam disponíveis nos Estados Unidos. Em 2013, esse número quadruplicou para cerca de 135 milhões de doses, com vacinas administradas em drogarias, supermercados e drive-throughs.

- O CDC afirma que as vacinas contra a gripe podem prevenir até 48% das mortes por todas as causas. No entanto, os pesquisadores não CDC percebem que não é possível para as vacinas contra influenza prevenir quase metade de todas as mortes por todas as causas, quando estima-se que a influenza cause apenas cerca de 5% de todas as mortes no inverno.

- Milhares de pessoas com doenças semelhantes à influenza são testadas todos os anos. Apenas cerca de 16% de todas as amostras respiratórias apresentam resultados positivos para influenza. A vacina não foi projetada para proteger contra os outros 84% das doenças respiratórias.

- Não há estudos mostrando que as vacinas contra a gripe reduzem os resultados graves em idosos. A vacina foi aprovada para uso com base em sua capacidade de induzir anticorpos, sem evidências de que esses anticorpos diminuam a doença.

- As vacinas contra a gripe têm sido associadas a convulsões febris em crianças pequenas e narcolepsia (um distúrbio do sono) em adolescentes.

O CDC colabora com os fabricantes de vacinas para aumentar a absorção, usando intencionalmente táticas de intimidação e números inflacionados de mortalidade por influenza

"Os dados dos EUA sobre as mortes por influenza são uma bagunça. Existem incompatibilidades estatísticas significativas entre as estimativas oficiais e os dados estatísticos vitais nacionais. Para agravar esses problemas está o marketing do medo - uma estratégia de comunicação do CDC na qual os especialistas médicos 'prevêem resultados terríveis' durante as temporadas de gripe ".

Doshi P. **Os números de mortes por gripe nos EUA são mais RP do que ciência?** *BMJ* 2005, 10 de dezembro; 331: 1412.

- O CDC trabalha em nome dos fabricantes conduzindo campanhas de medo bem coordenadas para aumentar a vacinação contra a gripe.

O CDC afirma publicamente que a gripe mata 36.000 americanos anualmente. No entanto, o Centro Nacional de Estatísticas de Saúde, operado pelo CDC, mostra uma média de apenas 1.348 mortes por influenza por ano.

Os dados do CDC sobre a influenza são estatisticamente tendenciosos, limitando as possibilidades de discussão racional e políticas de saúde pública razoáveis.

Mutações pertussis

As vacinas de células inteiras contra coqueluche (DTP) foram introduzidas nas décadas de 1930 e 1940 para proteger contra a tosse convulsa, uma doença contagiosa que causa ataques de tosse graves e dificuldade para respirar, condições que podem ser fatais em bebês. Na década de 1990, uma nova vacina acelular contra a coqueluche (DTaP) foi introduzida porque algumas evidências revelaram que ela causava menos reações adversas. No entanto, os casos de tosse convulsa aumentaram em todo o mundo, apesar das altas taxas de vacinação contra a doença.

Embora as autoridades de saúde frequentemente culpem pessoas não vacinadas por causar surtos de coqueluche em populações vacinadas, os estudos neste capítulo demonstram que a vacina contra coqueluche foi inadvertidamente projetada para encorajar a adaptação evolutiva, o que permitiu o surgimento de cepas de coqueluche virulentas resistentes à vacina . Outros estudos mostram que a vacina aumentou os casos de tosse convulsa causada por *B. parapertussis* - prima de *B. pertussis* - contra a qual a vacina também não é eficaz. Embora os casos de coqueluche em crianças não vacinadas tenham aumentado, os casos de crianças vacinadas aumentaram ainda mais dramaticamente.

Talvez os dois últimos estudos deste capítulo sejam os mais importantes. No artigo de Warfel e colegas, babuínos vacinados contra a coqueluche mostraram poucos sintomas da doença, mas eram altamente infecciosos e transmitiam a coqueluche a outros babuínos. No artigo de Althousse e Scarpino, dados epidemiológicos, genéticos e matemáticos convergem para confirmar a transmissão assintomática da coqueluche de indivíduos vacinados para outras pessoas suscetíveis. Ambos os estudos fornecem fortes evidências de que as pessoas vacinadas contra a coqueluche podem ser portadoras silenciosas da doença e capazes de infectar outras pessoas. Eles também sugerem que a imunidade coletiva pode não ser possível com as atuais vacinas acelulares contra coqueluche. A diminuição da imunidade à vacina, a adaptação evolutiva de *B. pertussis* às vacinas contra a coqueluche e o potencial das pessoas vacinadas de disseminarem a doença são fatores importantes no ressurgimento da tosse convulsa.

88

Crianças totalmente vacinadas contra coqueluche são ainda suscetível à doença

"A coqueluche aumentou nos EUA desde os anos 1980, apesar da alta cobertura com vacinas infantis contra coqueluche. A proteção da série DTaP começa a diminuir após a vacinação, contribuindo para o acúmulo de indivíduos vacinados que ainda são suscetíveis à doença. "

Tartof SY, Lewis M, et al. **Diminuição da imunidade à coqueluche após 5 doses de DTaP.** *Pediatrics,* abril de 2013; 131 (4): e1047-52.

- Este estudo avaliou o risco em crianças de contrair coqueluche dentro de 6 anos de receber 5 doses recomendadas da vacina acelular contra coqueluche (DTaP).
- Em crianças Minnesota, o risco de coqueluche dobrou apenas dois anos depois de receber a 5 ª dose de DTaP (razão de risco, RR = 1,9) e aumentou nove vezes no prazo de seis anos após a vacinação completa (RR = 8,9).
- Em crianças do Oregon, o risco de coqueluche quadruplicou em seis anos após a vacinação completa (RR = 4,0).

O ressurgimento da coqueluche pode ser causado por vários fatores, incluindo um verdadeiro aumento da doença, diminuição da imunidade e alterações no organismo da coqueluche - desvio antigênico - longe dos alvos da vacina.

Acosta AM, DeBolt C, et al. **Eficácia da vacina Tdap em adolescentes durante a epidemia de coqueluche de 2012 no estado de Washington.** *Pediatrics* 2015 Jun; 135 (6): 981-89.

"A proteção Tdap diminui em 2 a 4 anos. A falta de proteção de longo prazo após a vacinação está provavelmente contribuindo para o aumento da coqueluche entre adolescentes. "

- Este estudo investigou a eficácia da vacina contra coqueluche em adolescentes durante uma epidemia de coqueluche em 2012 no estado de Washington.
- Dentro de 2 a 4 anos após receber a sexta dose de uma vacina acelular contra a coqueluche (Tdap), a vacina

a eficácia entre os adolescentes diminuiu para 34%.

90

Surtos de coqueluche estão acontecendo em todo o mundo apesar das altas taxas de vacinação

"Mostramos que a transmissão global de novas cepas [pertussis] é muito rápida e que a população mundial de B. pertussis está evoluindo em resposta à introdução da vacina. Parece plausível que as mudanças nas populações de B. pertussis tenham reduzido a eficácia da vacina. "

Bart MJ, Harris SR, et al. **Estrutura da população global e evolução de Bordetella pertussis e sua relação com a vacinação.** *MBio* 2014, 22 de abril; 5 (2): e01074.

- Surtos de tosse convulsa em todo o mundo estão se tornando cada vez mais comuns, apesar das altas taxas de vacinação.
- Os pesquisadores analisaram uma coleção mundial de 343 cepas de *B. pertussis* isoladas entre 1920 e 2010 para determinar como a introdução de vacinas contra coqueluche influenciou o comportamento adaptativo e o surgimento de cepas que produzem mais toxinas.
- A divergência antigênica envolveu inicialmente relativamente poucas mutações, mas outras cepas de toxinas da coqueluche recentemente predominantes surgiram após a vacinação contra a coqueluche.
- Em muitas regiões do mundo, incluindo Europa, Estados Unidos e Austrália, novas cepas de coqueluche substituíram as cepas comuns que eram alvo da vacina contra coqueluche.
- A evidência sugere que a vacinação contra a tosse convulsa foi o principal fator que induziu o comportamento adaptativo nas populações de *B. pertussis* e uma redução na eficácia da vacina.

91.

Uma cepa altamente virulenta de coqueluche que sofreu mutação da vacina contra coqueluche e está causando novos casos da doença; a vacina não é eficaz contra a nova cepa

"As vacinas destinadas a reduzir a taxa de crescimento do patógeno e / ou toxicidade podem resultar na evolução de patógenos com níveis mais elevados de virulência. Propomos que a diminuição da imunidade e a adaptação do patógeno contribuíram para o ressurgimento da coqueluche ".

Mooi FR, van Loo IH, et al. **Cepas de Bordetella pertussis com aumento da produção de toxinas associadas ao ressurgimento da coqueluche.** *Emerg Infect Dis* agosto de 2009; 15 (8): 1206-13.

- Vários países com populações altamente vacinadas estão experimentando um ressurgimento da coqueluche.
- Uma cepa altamente virulenta da toxina pertussis (ptxP3) emergiu recentemente de dentro de populações vacinadas contra pertussis. (Devido à adaptação do patógeno, a vacinação contra coqueluche "pode selecionar para aumento da virulência.")
- A vacina atual contra coqueluche oferece alguma proteção contra a toxina coqueluche mais comum (ptxP1), mas não contra a nova cepa altamente virulenta.
- A nova cepa não existia na era pré-vacina .
- A nova cepa produz 1,62 vezes mais toxina letal do que a antiga.
- Há um aumento estatisticamente significativo de hospitalizações e mortes causadas pela nova cepa de coqueluche quando comparada à cepa original.
- A nova cepa é responsável pelo aumento dos casos de coqueluche em todas as faixas etárias.
- A substituição de ptxP1 por ptxP3 é agora um problema global que afeta pelo menos quatro continentes: Ásia, Europa, América do Norte e América do Sul.

As vacinas contra coqueluche causaram o surgimento de novas cepas de coqueluche resistentes à vacina e aumentaram os casos da doença

"Dado que Bordetella pertussis não tem hospedeiros não humanos ou nicho ambiental, a imunidade mediada por vacina é a pressão seletiva mais provável contra Bordetella pertussis."

Schmidtke AJ, Boney KO, et al. **Diversidade populacional entre isolados de Bordetella pertussis, Estados Unidos, 1935–2009** . *Emerg Infect Dis* 2012, agosto; 18 (8): 1248-55.

- Nos Estados Unidos, a população de *Bordetella pertussis* evoluiu após a introdução das vacinas contra coqueluche.
- O número de casos notificados de coqueluche aumentou desde o início dos anos 1980.
- Hoje, as cepas comumente circulantes de *Bordetella pertussis* variam das cepas contra as quais as vacinas atuais contra coqueluche foram projetadas.

O ressurgimento nos casos de coqueluche coincide com o surgimento de cepas virulentas e não vacinais de coqueluche.

Bordetella pertussis não tem hospedeiro não humano , então as pressões seletivas que ela enfrenta são limitadas ao sistema imunológico humano e à vacina contra pertussis.

93.

Mooi FR, Van Der Maas NA, De Melker HE. **Ressurgimento da coqueluche: diminuição da imunidade e adaptação do patógeno - dois lados da mesma moeda.** *Epidemiol Infect* 2014, abril; 142 (4): 685-94

"A coqueluche ou tosse convulsa persistiu e ressurgiu após a vacinação."

Após a introdução das vacinas contra *coqueluche* , ocorreu divergência antigênica entre as cepas vacinais de *Bordetella pertussis* e aumentou a produção da toxina pertussis, fatores significativos na persistência e ressurgimento da coqueluche.

As falhas da vacina contra coqueluche são devidas a mudanças genéticas em cepas de coqueluche e baixa eficácia, não porque muitas pessoas não foram vacinadas

"O uso de vacinas resultou em mudanças genéticas na toxina pertussis, pertactina e fímbrias [fatores de virulência] em cepas circulantes de B. pertussis, e foi sugerido que isso levou ao aumento das taxas de falha da vacina".

Cherry JD. **Por que as vacinas contra coqueluche falham?** *Pediatrics* , 1 de maio de 2012; 129 (5): 968-70. [Comentário.]

- As vacinas contra coqueluche muitas vezes não protegem contra a tosse convulsa devido a alterações genéticas nas cepas circulantes de *Bordetella pertussis* e porque a *Bordetella parapertussis* agora é responsável por cerca de 16,5% das doenças com tosse.
- As vacinas contra coqueluche não foram projetadas para proteger contra as novas cepas de *B. pertussis* geneticamente alteradas, nem contra *B. parapertussis* .
- Quando a vacina acelular contra coqueluche (DTaP) substituiu a vacina de célula inteira contra coqueluche (DTP), na década de 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) criou um método oficial padrão para definir os casos de coqueluche.
- A nova definição de caso era excessivamente restritiva, exigindo confirmação laboratorial e pelo menos 21 dias de tosse paroxística, eliminando casos legítimos de coqueluche, inflando artificialmente a eficácia relatada da vacina.
- As vacinas contra coqueluche também falham devido à diminuição dos níveis de anticorpos ao longo do tempo.
- Em um subconjunto de um estudo, a verdadeira eficácia da vacina acelular contra coqueluche foi de apenas 40%.

As vacinas de coqueluche causaram alterações genéticas nas cepas circulantes de coqueluche, o que resultou na diminuição da eficácia da vacina (falhas da vacina)

"Devemos considerar a contribuição potencial das mudanças genéticas nas cepas circulantes de B. pertussis. É claro que mudanças genéticas ocorreram ao longo do tempo em três antígenos de B. pertussis - toxina pertussis, pertactina e fímbrias. "

Cherry, JD. **Epidemia de coqueluche em 2012 - o ressurgimento de uma doença evitável por vacina** . *NEJM* , 30 de agosto de 2012; 367 (9): 785-87.

- Estudos indicam que mudanças genéticas em cepas circulantes de *B. pertussis* levaram ao fracasso da vacina.
- O número de casos *notificados de* coqueluche e casos *reais* de infecção por *B. pertussis* deve ser considerado separadamente.
- Apenas cerca de 13% a 20% das doenças com tosse prolongada em adolescentes e adultos são atribuíveis à infecção por *B. pertussis* .

96.

Cherry JD. **Coqueluche: desafios hoje e para o futuro.** *PLoS Pathog* 2013; 9 (7): e1003418.

"O uso universal de vacinas contra coqueluche tem sido associado a mudanças genéticas em cepas circulantes de B. pertussis. Hoje, com as vacinas DTaP, a mudança genética deve ser uma grande preocupação em relação à eficácia da vacina. "

- Doenças semelhantes à tosse convulsa podem ser causadas por *Bordetella pertussis* e *Bordetella parapertussis* .
- Antes das principais mudanças genéticas na coqueluche causadas pela vacina, a eficácia foi inflada por uma definição de caso rigorosa estabelecida pela OMS em 1991.

97

Cepas virulentas de coqueluche recém-emergentes resistente à vacina, reduzindo seu efeito na convulsão tosse

"O surgimento de isolados com deficiência de pertactina em países onde as vacinas acelulares foram introduzidas recentemente é alarmante."

Barkoff AM, Mertsola J, et al. **Aparecimento de cepas de Bordetella pertussis que não expressam o**
vacina antígeno pertactina na Finlândia. *Clin Vaccine Immunol* outubro de 2012; 19 (10): 1703-04. [Correspondência.]

- Apesar das vacinações contra coqueluche generalizadas, um ressurgimento da tosse convulsa foi relatado em vários países.
- Em 2011, oito anos após a Finlândia ter introduzido a vacina acelular contra coqueluche, foram descobertas cepas de *B. pertussis que* não expressam pertactina .

98

Queenan AM, Cassiday PK, Evangelista A. **Variantes Pertactina-negativas de Bordetella pertussis nos Estados Unidos.** *N Engl J Med* 2013, 7 de fevereiro; 368 (6): 583-84. [Correspondência.]

- *"Embora muita atenção tenha sido dada à diminuição da imunidade associada à introdução de vacinas acelulares, outro fator que contribui para os surtos pode ser a adaptação de B. pertussis à pressão de seleção da vacina".*
- As vacinas acelulares contra coqueluche são projetadas para proteger contra pertactina, um fator de virulência de *B. pertussis* . No entanto, mutações negativas para pertactina resistentes à vacina surgiram na França, Japão, Finlândia e Estados Unidos.

Mutações Pertactina-negativas são infecciosas / transmissíveis em humanos e letais em experimentos com camundongos.

A próxima geração de vacinas contra coqueluche precisará levar em consideração o aumento da prevalência e

virulência dessas novas cepas negativas para pertactina .

99

A vacina contra coqueluche está se tornando menos eficaz, pois faz com que novas cepas virulentas surjam e prevaleçam

"Surgiram fatores do hospedeiro humano (fatores genéticos e estado imunológico) que selecionam as cepas deficientes em pertactina. A explicação mais provável para a prevalência de cepas deficientes em pertactina é a seleção baseada na vacina ".

Otsuka N, Han HJ, et al. **Prevalência e caracterização genética de deficientes em pertactina Bordetella pertussis no Japão.** *PloS One* 2012; 7 (2): e31985.

- Pertactina, um fator de virulência primário de *B. pertussis* , causa tosse convulsa. No Japão e em todo o mundo, o polimorfismo da pertactina (variação genética) aumentou significativamente nas populações de *B. pertussis* após vacinações acelulares contra coqueluche.
- Desde os meados dos anos 1990, o recém-emergente não vacina tipo de pertactina (Prn2) tem sido a substituição do tipo de vacina de pertactina (Prn1).

  Os cientistas estão preocupados que as novas cepas deficientes em pertactina possam escapar das vacinas acelulares contra coqueluche, reduzindo sua eficácia contra a tosse convulsa.

100

Stefanelli P, Fazio C, et al. **Uma cepa de Bordetella pertussis deficiente em pertactina natural mostra uma entrada melhorada em células dendríticas derivadas de monócitos humanos .** *New Microbiol,* abril de 2009; 32 (2): 159-66.

"Os resultados mostraram que esta cepa natural de B. pertussis deficiente em pertactina apresentou maior capacidade de invasão. Cinco horas após a infecção, a cepa deficiente em pertactina aumentou significativamente a capacidade de invasão em comparação com a cepa de referência selvagem. "

Este estudo comparou a capacidade infecciosa de uma cepa comum de *B. pertussis* de pertactina com uma cepa mutante "deficiente em pertactina" de *B. pertussis* . A nova cepa pode infectar células dendríticas em humanos com significativamente mais virulência do que a cepa comum.

As vacinas contra coqueluche tornaram-se menos eficazes, causando mutação nas cepas da doença e mudando os casos de coqueluche de crianças para grupos de idade mais avançada

"Desde a introdução das vacinas acelulares contra pertussis, tem havido um aumento constante no número de isolados de B. pertussis e B. parapertussis coletados que não apresentam expressão de pertactina. Esses isolados parecem ser tão virulentos quanto aqueles que expressam todos os fatores de virulência de acordo com modelos animais e celulares de infecção. "

Hegerle N, Paris AS, et al. **Evolução da Bordetella pertussis e Bordetella francesas isolados de parapertussis: aumento de Bordetellae sem expressão de pertactina** . *Clin Microbiol Infect*
Setembro de 2012; 18 (9): E340-6.

- Na França, a vacinação de células inteiras contra coqueluche foi iniciada em 1959 e as vacinas acelulares contra coqueluche foram introduzidas em 1998. Este artigo analisou as mudanças no comportamento adaptativo de agentes bacterianos que causam a coqueluche.
- A vacinação de células inteiras contra a coqueluche causou mutações genéticas na população de *B. pertussis* . Essas mudanças genéticas não ocorreram em áreas onde as taxas de vacinação de células inteiras contra coqueluche eram baixas.
- Desde 2005, sete anos depois que a França começou a usar vacinas acelulares contra coqueluche, surgiram novas cepas "deficientes em pertactina" de *B. pertussis* e *B. parapertussis* .
- A eficácia da vacina contra coqueluche é reduzida por alterações antigênicas nas cepas de *B. pertussis* e *B. parapertussis* .
- O programa francês de vacinação contra coqueluche diminuiu a incidência de coqueluche entre crianças pequenas. No entanto, durante os próximos 20 anos, adolescentes e adultos se tornaram reservatórios da doença e uma ameaça para os recém-nascidos.
- Os programas de vacinação contra coqueluche na França criaram um obstáculo que as populações de *Bordetella* tiveram que superar, promovendo a evolução e a seleção natural dentro dessas populações.

102

A imunidade do rebanho pode não ser possível com vacinas que induzem cepas de coqueluche a evoluir rapidamente e evadir a vacina

"Este estudo e outros estudos relataram o aumento da prevalência de isolados que não expressam pertactina em muitos países que apresentam alta aceitação da vacinação acelular contra coqueluche. O efeito geral da falta de expressão de um antígeno na imunidade do rebanho é desconhecido. "

Lam C, Octavia S, et al. **Aumento rápido em isolados de Bordetella pertussis deficientes em pertactina , Austrália.** *Emerg Infect Dis,* abril de 2014; 20 (4): 626-33.

- Este estudo identificou cepas de coqueluche coletadas na Austrália de 1997 a 2012, após a introdução da vacina acelular contra coqueluche.
- De 2008 a 2012, houve um grande surto de coqueluche na Austrália. Entre 30% e 80% de todas as cepas circulantes de pertussis eram deficientes em pertactina.

As cepas de coqueluche deficientes em Pertactina têm um alto nível de transmissibilidade, consistente com um número crescente de infecções.

A pressão de seleção da vacina contra coqueluche, ou adaptação dirigida pela vacina , induziu a evolução de *B. pertussis,* a bactéria responsável pela tosse convulsa.

103

Octavia S, Sintchenko V, et al. **Clones recém-emergentes de Bordetella pertussis carregando alelos prn2 e ptxP3 implicados na epidemia de pertussis australiana em 2008-2010.** *J Infect Dis*
15 de abril de 2012; 205 (8): 1220-24.

"A coqueluche ressurgiu como uma ameaça significativa à saúde pública em populações com alta taxa de absorção de vacinas. [Novos] isolados têm o potencial não apenas de evitar os efeitos protetores da vacina acelular contra coqueluche, mas também para aumentar a gravidade da doença como um ato duplo de adaptação à B. pertussis ".

O ressurgimento da tosse convulsa é causado pela diminuição da imunidade à vacina e por pequenas mutações em B. pertussis que evitam as vacinas contra coqueluche

"Apesar da alta cobertura vacinal, a coqueluche ressurgiu e se tornou uma das doenças evitáveis por vacinação mais prevalentes nos países desenvolvidos. Propusemos que tanto a diminuição da imunidade quanto a adaptação do patógeno contribuíram para a persistência e o ressurgimento da coqueluche ".

van Gent M., Bart MJ, et al. **Pequenas mutações em Bordetella pertussis estão associadas a varreduras seletivas.** *PloS One* 2012; 7 (9): e46407.

- Apesar das altas taxas de vacinação na Holanda e em muitos outros países, os casos de coqueluche estão aumentando.
- *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) é o principal agente bacteriano causador da tosse convulsa.
- Este artigo examinou como mais de 60 anos de vacinação contra coqueluche na Holanda influenciaram a população do patógeno *B. pertussis* .
- Entre 1949 e 2010, *B. pertussis* na Holanda se adaptou consistentemente à vacinação contra coqueluche e aumentou sua aptidão após várias pequenas mutações.
- Pequenas mutações podem induzir alterações significativas nas populações de patógenos bacterianos em um período de tempo de apenas 6 a 19 anos.
- A diminuição da imunidade à vacina e a adaptação evolutiva de *B. pertussis* às vacinações contra coqueluche são fatores importantes no ressurgimento da tosse convulsa.

Vacinação DTaP para proteger crianças de B. pertussis aumenta o risco de tosse convulsa de B. parapertussis

"Há evidências de vigilância epidemiológica prospectiva e experimentos recentes em organismos-modelo de que a imunização com a vacina acelular pode realmente aumentar a suscetibilidade do hospedeiro à infecção por B. parapertussis."

Lavine J, Broutin H, et al. **Imunidade induzida por vacina imperfeita e tosse convulsa transmissão para bebês.** *Vacina* 10 de dezembro de 2010; 29 (1): 11-16.

- Os casos de tosse convulsa aumentaram em todo o mundo, apesar das altas taxas de vacinação. Este artigo analisou dados atuais e históricos sobre a epidemiologia da coqueluche para determinar por que as vacinas contra coqueluche estão falhando.
- A imunidade contra a coqueluche induzida por vacinas está diminuindo. O tempo entre a vacinação e a infecção - falha da vacina - continua diminuindo.
- Parece que a evolução do patógeno induzida por vacina selecionada para outra espécie de coqueluche - *B. parapertussis* - que pode infectar de forma mais eficiente.
- *B. parapertussis* infecta principalmente grupos de idades mais jovens que foram vacinados repetidamente contra *B. pertussis* .
- A vacina DTaP, projetada para proteger contra *B. pertussis* , não protege contra a tosse convulsa causada por *B. parapertussis* .

Na era pré-vacina , quando a *Bordetella pertussis* circulava livremente, as pessoas que contraíam a doença permaneciam imunes a casos adicionais, obtendo *reforços* imunológicos naturais por meio do contato frequente com pessoas infectadas. Hoje, a maioria das pessoas é vacinada, portanto, os aumentos naturais da imunidade são raros.

Os bebês são a única faixa etária que apresenta risco significativo de mortalidade por tosse convulsa.

As vacinas contra coqueluche não protegem contra todas as cepas de B. pertussis nem contra B. parapertussis

"O anticorpo gerado contra as proteínas de B. pertussis que oferece proteção contra B. pertussis oferece pouca proteção contra a infecção por B. parapertussis. Nossos dados indicam que as infecções por B. parapertussis contribuem significativamente para a carga geral de coqueluche e contribuem para o grupo de crianças que se acredita ter falha da vacina. "

- Cherry JD, Seaton BL. **Padrões de doenças respiratórias por Bordetella parapertussis: 2008-2010.** *Clin Infect Dis* , 15 de fevereiro de 2012; 54 (4): 534-37.

- Na era pré-vacina , quase todos os casos de tosse convulsa eram causados por *B. pertussis* . Até 2010, 16,5% dos casos eram causados por *B. parapertussis* , para os quais as vacinas oferecem pouca ou nenhuma proteção.

  Cerca de 95% de todos os casos de *B. parapertussis* ocorrem em crianças de 10 anos de idade ou menos.

- Guiso N. **Bordetella pertussis e vacinas pertussis.** *Clin Infect Dis* , 15 de novembro de 2009; 49 (10): 1565-69.

- *"A resposta imunológica induzida por coqueluche acelular visa a virulência de B. pertussis e não B. parapertussis, outro agente causador da doença. A possibilidade de B. parapertussis tomar o lugar de B. pertussis deve ser considerada. "*

- As vacinas acelulares contra coqueluche fornecem alguma proteção contra *B. pertussis,* mas não contra *B. parapertussis,* que também causa tosse convulsa.

  As vacinas contra coqueluche controlam algumas, *mas não todas, as* cepas que podem causar tosse convulsa, permitindo que a bactéria se adapte e sobreviva em humanos.

  As cepas de coqueluche em circulação hoje são tão virulentas quanto as cepas que circulavam durante a era pré-vacina .

A vacina acelular pertussis aumentou os casos de tosse convulsa causada por B. parapertussis, que a vacina não é eficaz contra

"Seguindo o aumento da cobertura vacinal [acelular] contra coqueluche, observamos um aumento relativo de casos de B. parapertussis em comparação com casos de B. pertussis."

Liese JG, Renner C, et al. **Quadro clínico e epidemiológico das infecções por B. pertussis e B. parapertussis após introdução de vacinas acelulares contra coqueluche.** *Arch Dis Child,* agosto de 2003; 88 (8): 684-87.

- Este estudo foi desenhado para determinar as características clínicas e a frequência relativa da doença de *B. pertussis* e *B. parapertussis* em alemães vacinados e não vacinados após a introdução das vacinas acelulares contra coqueluche.
- Menos de 5 anos após as vacinações acelulares generalizadas contra coqueluche, os casos de coqueluche causados por *B. parapertussis* - em vez de *B. pertussis* - aumentaram de 20% para 36%.
- Cerca de um terço de todas as crianças com infecção por *B. parapertussis* apresentavam sintomas típicos de tosse convulsa, incluindo paroxismos, coqueluche e vômitos.
- Sessenta e dois por cento de todos os casos de tosse convulsa causados por *B. pertussis* e 81% de todos os casos causados por *B. parapertussis* foram totalmente vacinados.

A alta taxa de vacinação prévia entre os casos de *B. parapertussis* indica que a vacina acelular contra coqueluche tem eficácia muito baixa ou nenhuma eficácia contra a tosse convulsa causada por *B. parapertussis* .

A eficácia incompleta da vacina acelular contra coqueluche está transferindo infecções por *B. pertussis* para adolescentes e adultos.

A vacinação acelular contra coqueluche em camundongos aumenta

suscetibilidade à tosse convulsa de B. parapertussis infecção

"Concluímos que a vacinação acelular contra a coqueluche interfere na depuração ideal de B. parapertussis e melhora o desempenho desse patógeno. Nossos dados levantam a possibilidade de que a vacinação acelular contra coqueluche possa criar hospedeiros mais suscetíveis à infecção por B. parapertussis. "

Long GH, Karanikas AT, et al. **A vacinação acelular contra coqueluche facilita a infecção por Bordetella parapertussis em um modelo roedor de bordetelose.** *Proc Biol Sci* 2010, 7 de julho; 277 (1690): 2017-25.

- As vacinas acelulares contra coqueluche são projetadas para proteger contra a coqueluche causada por *B. pertussis* . A vacina não protege contra a tosse convulsa causada por *B. parapertussis* e, na verdade, aumenta a suscetibilidade à doença.
- O objetivo deste estudo foi determinar como a vacinação acelular contra coqueluche aumenta a susceptibilidade do hospedeiro à tosse convulsa de *B. parapertussis* .
- Duzentos ratos foram divididos em grupos. Metade dos camundongos recebeu 2 doses de uma vacina acelular contra coqueluche; os outros ratos receberam um placebo. Três semanas depois, alguns dos ratos foram infectados com *B. pertussis* , outros com *B. parapertussis* . Os ratos foram então mortos, seus pulmões removidos e o número de bactérias invasoras contadas.
- Resultados: os camundongos vacinados tiveram um aumento de 40 vezes na colonização bacteriana de *B. parapertussis* em seus pulmões, em comparação com os camundongos não vacinados.
- A vacinação acelular concentra as respostas imunológicas em *B. pertussis,* impedindo a capacidade do sistema imunológico de se defender contra *B. parapertussis.*
- A vacinação acelular contra coqueluche muda o domínio bacteriano de *B. pertussis* para *B. parapertussis,* aumentando o risco de pessoas tratadas adquirirem a infecção.
- As futuras estratégias de vacinação devem pesar os efeitos da seleção natural.

110

Vacinas contra coqueluche não protegem contra convulsões

tosse causada por B. holmesii

“Essas descobertas indicam que B. holmesii é um patógeno difundido entre as populações altamente vacinadas contra B. pertussis.”

Zhang X, Weyrich LS, et al. **Ausência de proteção cruzada contra Bordetella holmesii após a vacinação contra pertussis.** *Emerg Infect Dis* . Novembro de 2012; 18 (11): 1771-79.

- *A Bordetella holmesii* está infectando humanos em muitas partes do mundo com sintomas semelhantes aos da tosse convulsa. No entanto, a vacina padrão contra *Bordetella pertussis* não protege contra essa espécie recentemente identificada.

Neste estudo, os pesquisadores deram a camundongos vacinas acelulares ou de células inteiras de *B. pertussis* e os expuseram a *B. holmesii* . Os dados indicam que *a* vacinação contra *B. pertussis* não protege contra infecções por *B. holmesii* .

111

Pittet LF, Emonet S, et al. **Bordetella holmesii: uma espécie de Bordetella pouco reconhecida .**
Lancet Infect Dis 2014, junho; 14 (6): 510-19.

“B. a adaptação do holmesii aos seres humanos continua e a virulência pode aumentar. ”

Algumas pessoas com diagnóstico incorreto de *B. pertussis* estão infectadas com *B. holmesii,* que pode causar sintomas

“Ligações epidemiológicas foram encontradas entre 5 pacientes. B. holmesii pode ter sido transmitido de pessoa para pessoa. ”

As vacinas contra coqueluche fornecem imunidade imperfeita, que é causando surtos de tosse convulsa em alta populações vacinadas

"O fato de que as populações de B. pertussis podem ter evoluído para contornar as respostas imunológicas induzidas pela vacinação e alterar seus níveis de virulência levanta uma série de questões relacionadas ao desenho e uso de vacinas futuras."

van Boven M., Mooi FR, et al. **Adaptação de patógenos sob vacinação imperfeita: implicações para coqueluche.** *Proc Biol Sci* , 7 de agosto de 2005; 272 (1572): 1617-24.

- Apesar de décadas de vacinação contra coqueluche, a tosse convulsa agora é um problema ressurgente nos países desenvolvidos.
- Este artigo investigou o comportamento da população do patógeno *B. pertussis* sob pressão de vacinação.
- A vacina acelular contra coqueluche fornece imunidade imperfeita, que provavelmente aumentará a circulação do patógeno nas populações vacinadas. Indivíduos não vacinados em populações vacinadas também apresentam maior risco de infecção.
- A cepa de coqueluche *B. pertussis* parece ter evoluído, alterando a virulência e evitando a proteção da vacina.

Embora os casos de coqueluche em crianças não vacinadas tenham aumentado desde 1995, os casos de crianças vacinadas aumentaram ainda mais dramaticamente.

A coqueluche ocorre principalmente em crianças, adolescentes e adultos vacinados.

As campanhas de vacinação contra coqueluche podem falhar se a imunidade conferida pela vacina for temporária e a taxa de transmissão de infecções contra coqueluche em populações vacinadas for maior do que em populações não vacinadas. Ambas as condições parecem ser verdadeiras.

Babuínos vacinados contra coqueluche tornaram-se portadores e espalhar a doença

> *"Nossos resultados sugerem que, além da contribuição potencial da eficácia reduzida e diminuição da imunidade da vacina acelular contra coqueluche, sua incapacidade de prevenir a colonização e transmissão fornece uma explicação plausível para o ressurgimento da coqueluche."*

Warfel JM, Zimmerman LI, et al. **As vacinas acelulares contra coqueluche protegem contra a doença, mas falham na prevenção da infecção e transmissão em um modelo de primata não humano .** *Proc Natl Acad Sci* 2014, 14 de janeiro; 111 (2): 787-92.

- A circulação da coqueluche permanece alta em países com altas taxas de vacinação.
- Neste estudo, bebês babuínos foram vacinados contra coqueluche aos 2, 4 e 6 meses de idade e, em seguida, expostos à doença um mês depois. Eles não foram protegidos da colonização por *B. pertussis* e infecção assintomática.
- Vinte e quatro horas após os babuínos vacinados serem expostos à coqueluche e colocados em gaiolas, babuínos não vacinados foram adicionados a cada gaiola. Os babuínos vacinados os infectaram com a doença.
- Os babuínos vacinados contra a coqueluche acelular tinham altos níveis de bactérias em seus sistemas respiratórios e eram contagiosos por várias semanas após a infecção - mesmo quando não exibiam sintomas evidentes da doença.
- A vacina acelular contra coqueluche induz uma resposta imune inferior à infecção natural. Não é capaz de prevenir a infecção e a transmissão da coqueluche.
- Os níveis de anticorpos induzidos pela vacinação não se correlacionam com a proteção.
- Este estudo fornece evidências de que as pessoas vacinadas contra a coqueluche podem ser portadoras assintomáticas e contribuir significativamente para a disseminação da doença.
- Este estudo fornece evidências de que a) imunidade de rebanho não é possível com as vacinas acelulares atuais contra coqueluche eb) casulo - vacinação de pessoas que têm contato com bebês - provavelmente não beneficiará bebês, especialmente se pessoas vacinadas que não apresentam sintomas ainda podem se espalhar a doença.

As pessoas vacinadas contra a coqueluche ainda podem transmitir a doença, tornando a imunidade coletiva e a erradicação inatingíveis

"Concluímos que a transmissão assintomática de indivíduos acelulares vacinados contra coqueluche para indivíduos totalmente suscetíveis fornece a explicação mais parcimoniosa para o ressurgimento observado de B. pertussis nos EUA e no Reino Unido, as mudanças nas taxas de ataque específicas por idade , o aumento observado em B. variação genética da coqueluche e a falha múltipla demonstrada no isolamento de bebês não vacinados. "

Althouse BM, Scarpino SV. **Transmissão assintomática e o ressurgimento de Bordetella pertussis.** *BMC Med* 2015, 24 de junho; 13 (1): 146.

Houve um aumento na incidência de tosse convulsa. Geralmente, três razões são dadas para explicar o aumento de casos: 1) diminuição da imunidade após a vacinação, 2) evolução de *B. pertussis* e 3) baixas taxas de vacinação.

Os autores deste estudo fornecem evidências de um quarto motivo para explicar o ressurgimento da tosse convulsa: a transmissão assintomática ou subclínica da *Bordetella pertussis* . Indivíduos vacinados que não apresentam sinais da doença podem infectar outras pessoas.

Os autores deste artigo examinaram dados epidemiológicos e genéticos sobre coqueluche e, em seguida, construíram modelos matemáticos de transmissão de *B. pertussis* para compreender as consequências para a saúde pública da disseminação assintomática da doença.

Com o aumento das taxas de vacinação contra coqueluche acelular, as infecções assintomáticas aumentam quase 30 vezes.

A falha documentada do isolamento - vacinação de membros da família para proteger recém-nascidos e bebês - é uma evidência convincente da transmissão assintomática da doença de indivíduos vacinados para pessoas suscetíveis.

Este estudo fornece uma explicação científica para os padrões genéticos da *B. pertussis* , o fracasso do isolamento pós-natal, o ressurgimento da tosse convulsa e por que a imunidade coletiva e a erradicação da doença podem ser inatingíveis.

Evolução de patógenos e vacinas imperfeitas

Uma vacina ideal forneceria proteção perfeita que dura por toda a vida. No entanto, todas as vacinas são imperfeitas. Eles conferem imunidade incompleta. Por exemplo, algumas vacinas são projetadas para reduzir - mas não eliminar - as chances de infecção. Estudos confirmam que as vacinas destinadas a reduzir a taxa de crescimento de patógenos em seus hospedeiros produzem condições que realmente aumentam a virulência do patógeno e previnem a erradicação da doença.

Organismos causadores de doenças se esforçam para infectar ao máximo seus hospedeiros sem matá-los. Eles evoluem para reduzir a virulência em populações não imunes (não vacinadas ou suscetíveis) e aumentam a virulência quando a população hospedeira é vacinada ou ganha resistência. Assim, vacinas imperfeitas têm consequências não intuitivas . Eles induzem o patógeno alvo a se adaptar e evoluir de maneiras não intencionais, criando resultados indesejáveis de doenças em indivíduos e populações inteiras de hospedeiros.

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que vacinas imperfeitas promovem a evolução de cepas de patógenos virulentos que resultam em infecções mais graves e mortais. A imunidade do rebanho pode nunca ser alcançada porque as altas taxas de vacinação impelem a família do patógeno a evitar a extinção, aumentando sua natureza hostil à medida que se adapta ao seu novo ambiente. Se um verdadeiro nível de limiar de imunidade de rebanho for alcançado, isso criará uma forte pressão seletiva que promove o surgimento de cepas mutantes. Este comportamento adaptativo é favorável à família do patógeno, mas prejudicial aos objetivos da campanha de vacinação, afetando a carga geral ou de longo prazo da doença em pessoas vacinadas e não vacinadas.

Vacinas imperfeitas promovem a evolução de mais

cepas virulentas da doença

> *"Exploramos as consequências potenciais do uso de vacinas imperfeitas. O uso dessas vacinas pode impulsionar a evolução da virulência do parasita. "*

Gandon S, Mackinnon MJ, et al. **Vacinação imperfeita: alguns epidemiológicos e consequências evolutivas.** *Proc Biol Sci* 2003, 7 de junho; 270 (1520): 1129-36.

- As vacinas podem ser formuladas para a) reduzir a probabilidade de infecção por um patógeno causador de doença ou b) diminuir a taxa de crescimento do patógeno que reside no hospedeiro humano.
- Diferentes estratégias de vacinação têm consequências não intuitivas para a evolução - adaptação - do patógeno e os efeitos que a vacinação terá na carga *total* ou de *longo prazo da* doença.
- As vacinas destinadas a reduzir a taxa de crescimento dos parasitas em seus hospedeiros produzem condições que realmente aumentam a virulência do parasita e evitam a erradicação da doença.
- As altas taxas de vacinação, principalmente, podem ter consequências negativas para a população hospedeira ao potencializar a natureza hostil do parasita que pode aumentar a prevalência da doença, impossibilitando sua eliminação.

A evolução impele a família do parasita a evitar a extinção, adaptando-se a um novo ambiente, os hospedeiros vacinados.

Mesmo quando a evolução do parasita não ocorre, as taxas de vacinação intermediárias em uma população hospedeira ainda podem causar consequências negativas se o risco de doenças graves aumentar com a idade do hospedeiro.

117

Vacinas que fornecem imunidade incompleta estimulam a evolução de cepas de patógenos mais virulentas e infecções mortais

"As vacinas destinadas a reduzir a taxa de crescimento do patógeno e / ou toxicidade diminuem a seleção contra patógenos virulentos. A evolução subsequente leva a níveis mais elevados de virulência intrínseca e, portanto, a doenças mais graves em indivíduos não vacinados. Essa evolução pode corroer quaisquer benefícios para toda a população, de modo que as taxas gerais de mortalidade não sejam afetadas, ou mesmo aumentem, com o nível de cobertura vacinal ".

Gandon S, Mackinnon MJ, et al. **Vacinas imperfeitas e a evolução da virulência do patógeno.** *Nature* , 13 de dezembro de 2001; 414 (6865): 751-56.

Este trabalho estudou vacinas imperfeitas e seu potencial para melhorar a evolução da virulência do patógeno aumentando as taxas de mortalidade do hospedeiro.

As vacinas que não fornecem imunidade total devem ser reavaliadas à luz desses achados.

118

Ganusov VV, Antia R. **vacinas imperfeitas e a evolução de patógenos que causam infecções agudas em vertebrados.** *Evolution* 2006 May; 60 (5): 957-69.

"Descobrimos que o uso de vacinas anti-crescimento ou anti-transmissão leva à evolução de patógenos com um aumento da taxa de crescimento dentro do hospedeiro ; a infecção de hospedeiros não vacinados com esses patógenos evoluídos resulta em alta mortalidade do hospedeiro. "

Este trabalho analisou vacinas que não fornecem imunidade completa para determinar se encorajam a evolução de cepas de patógenos mais ou menos virulentas.

Vacinas imperfeitas promovem a evolução de cepas de patógenos virulentos que resultam em infecções mortais.

119

A imunidade derivada da vacina em toda a população

promove a evolução de novas e mais virulentas cepas de patógenos

"Testamos experimentalmente se a pressão imune promove a evolução de patógenos mais virulentos ao desenvolver linhagens de parasitas em camundongos imunizados e não imunizados ('ingênuos'). Descobrimos que as linhagens de parasitas evoluíram em camundongos imunizados se tornaram mais virulentas para camundongos ingênuos e imunes do que linhas evoluíram em camundongos ingênuos. "

Mackinnon MJ, Read AF. **A imunidade promove a evolução da virulência em um modelo de malária.** *PLoS Biol* 2004; 2 (9): e230.

Os patógenos se esforçam para infectar ao máximo seus hospedeiros sem matá-los. Eles evoluem para reduzir a virulência em populações suscetíveis (não imunes) e aumentar a virulência quando a população hospedeira é vacinada ou ganha resistência.

Patógenos em populações hospedeiras com alta imunidade desenvolvem cepas mais virulentas do que patógenos residentes em populações de hospedeiros ingênuos ou de baixa imunidade.

A imunidade de doenças pode estimular a seleção natural ao desenvolver continuamente parasitas mais agressivos que contornam as defesas imunológicas. Estas novas cepas podem ter uma vantagem seletiva apenas em hospedeiros vacinados.

120

Mackinnon MJ, Read AF. **Virulência na malária: um ponto de vista evolutivo.** *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 29 de junho de 2004; 359 (1446): 965-86.

"Uma implicação desta visão evolutiva da virulência é que se espera que as populações de parasitas evoluam novos níveis de virulência em resposta a intervenções médicas, como vacinas e medicamentos."

Vacinas antitoxinas e anti-taxa de crescimento reduzem a probabilidade de o parasita matar seu hospedeiro, o que, por sua vez, estimula a população do parasita a desenvolver cepas mais virulentas.

- As cepas virulentas induzidas por vacinas afetam pessoas imunes e não imunes .

121

A imunidade do rebanho pode nunca ser alcançada porque as altas taxas de vacinação encorajam a evolução de organismos causadores de doenças mais graves

"Uma resposta imunológica parcialmente eficaz - o suficiente para exercer pressão seletiva, mas não eficaz o suficiente para suprimir mutantes virais de escape - é a força motriz mais eficaz da variação antigênica."

Rodpothong P, Auewarakul P. **Evolução viral e eficácia de transmissão.** *World J Virol* 2012 12 de outubro; 1 (5): 131-34.

- Em teoria, se um número suficiente de pessoas for vacinado, a imunidade coletiva será alcançada e as cadeias de infecção serão interrompidas. Na realidade, um verdadeiro limiar de imunidade de rebanho nunca pode ser alcançado em populações heterogêneas normais.

Se um verdadeiro nível de limiar de imunidade de rebanho for alcançado, isso criará uma forte pressão seletiva que encoraja o surgimento de cepas virais mutantes.

122

André JB, Gandon S. **Vacinação, dinâmica intra-hospedeiro e evolução da virulência.** *Evolution* 2006 Jan; 60 (1): 13-23.

"Mostramos que a vacinação pode promover a evolução de cepas de replicação mais rápida e, consequentemente, mais virulentas. Também mostramos que a cobertura vacinal intermediária pode levar à coexistência de duas estratégias diferentes de parasitas (uma cepa de baixa virulência adaptada a hospedeiros ingênuos e uma cepa de alta virulência , mais generalista, adaptada a hospedeiros ingênuos e vacinados). "

Este artigo examinou como as vacinações podem promover a evolução de doenças mais graves.

Diferentes estratégias de vacinação em diferentes condições epidemiológicas alteram significativamente os resultados da doença em indivíduos e populações inteiras de hospedeiros.

123

As vacinas alteram o ambiente em que vivem os parasitas,
promovendo a evolução de cepas mais virulentas

"Os ecologistas evolucionistas não achariam surpreendente que as grandes perturbações epidemiológicas causadas pela vacinação também resultassem em mudanças consideráveis na maneira como a seleção natural atua sobre as populações de parasitas. Uma vez que muitas vezes há variação genética substancial na reatividade antigênica entre as cepas do parasita, a vacinação selecionará aquelas cepas que são capazes de escapar da resposta imunológica induzida pela vacina montada pelos hospedeiros".

Gandon S, Dia T. **A epidemiologia evolutiva da vacinação.** *JR Soc Interface,* 22 de outubro de 2007; 4 (16): 803-17.

- O ambiente do hospedeiro onde vivem os parasitas é significativamente alterado pelas vacinas.

A virulência da doença evolui devido às restrições impostas aos organismos causadores de doenças. As vacinas que impedem o crescimento de parasitas os induzem a se adaptar ao novo ambiente, tornando-se mais saudáveis e severos.

Após o início do programa de vacinação, a maioria das infecções ocorre na população não vacinada . Como esse grupo tem menos hospedeiros suscetíveis a infectar - e o parasita não quer matar seu hospedeiro - a virulência mais baixa é selecionada. Em contraste, a população vacinada tem maior imunidade, de modo que novas infecções nesse grupo só podem ocorrer se cepas mais transmissíveis e virulentas forem selecionadas.

124

Magori K, Park AW. **As consequências evolutivas de tipos alternativos de vacinas imperfeitas.** *J Math Biol,* março de 2014; 68 (4): 969-87.

"O surgimento e a disseminação de patógenos mutantes que evitam os efeitos de intervenções profiláticas, incluindo vacinas, ameaçam nossa capacidade de controlar doenças infecciosas globalmente."

Vacinas imperfeitas favorecem seletivamente o surgimento de cepas de patógenos mutantes, confirmando um

ligação entre a dinâmica epidemiológica e evolutiva.

Os patógenos evoluem para se tornarem mais virulentos nas populações imunes, diminuindo os benefícios da vacinação

"A imunidade do hospedeiro pode exacerbar a seleção para virulência. Portanto, as vacinas que reduzem a replicação do patógeno podem selecionar patógenos mais virulentos, corroendo os benefícios da vacinação e colocando os não vacinados em maior risco. "

Mackinnon MJ, Gandon S, Read AF. **Evolução da virulência em resposta à vacinação: o caso da malária.** *Vaccine* 2008 Jul 18; 26 Suppl 3: C42-52.

- Os patógenos podem se tornar mais virulentos em um ambiente de hospedeiro anormal, o que pode ocorrer após um programa de vacinação para toda a população .
- Neste trabalho, os cientistas infectaram grupos de camundongos com clones do parasita para quantificar a relação entre transmissibilidade, persistência e virulência da infecção.
- Patógenos com aptidão ideal são aqueles com um nível intermediário de virulência.
- Os benefícios de maior transmissibilidade e persistência só ocorrem se o hospedeiro sobreviver. Patógenos muito virulentos matam seus hospedeiros, interrompendo a transmissão infecciosa.
- O patógeno de maior sucesso evolutivo maximiza a duração da infecção e sua capacidade de infectar novos hospedeiros enquanto suprime a virulência apenas o suficiente para manter seu hospedeiro vivo.
- Em populações vacinadas onde os hospedeiros são imunes, variantes do patógeno com maior virulência podem evoluir porque a morte do hospedeiro é menos provável. Em populações não vacinadas, a morte do hospedeiro é mais provável, portanto, as cepas virulentas são impedidas de emergir.
- As consequências evolutivas associadas ao uso disseminado de vacinas onde os patógenos podem ser transmitidos por meio de hospedeiros vacinados precisam ser pesadas com cuidado.

Vacinas imperfeitas podem causar o ressurgimento da doença

"O controle de algumas doenças infantis tem se mostrado difícil mesmo em países que mantêm altas coberturas vacinais. Isso pode ser devido ao uso de vacinas imperfeitas. "

Magpantay FMG, Riolo MA, et al. **Consequências epidemiológicas de vacinas imperfeitas para imunizar infecções.** *Siam J Appl Math* 2014; 74 (6): 1810-30.

- Nenhuma vacina oferece proteção perfeita que dura por toda a vida. Todos eles falham de alguma forma.
- Este artigo analisou sistematicamente três tipos diferentes de vacinas imperfeitas - com vazamento, tudo ou nada e em declínio - para avaliar seus diferentes modos de falha, efeito sobre a imunidade do rebanho e controle da doença no nível da população.
- As vacinas imperfeitas podem a) reduzir a probabilidade de infecção após a exposição, b) não conferir proteção a uma porcentagem de pessoas vacinadas, ou c) fornecer proteção que eventualmente diminui.
- Simulações matemáticas indicam que algumas vacinas imperfeitas têm um período de "lua de mel", um período temporário de baixa incidência de doenças após o início das campanhas de vacinação.

Os períodos de lua de mel são seguidos por diferentes modos de falha da vacina - falha no grau, na aplicação ou na duração - levando ao ressurgimento da doença em nível populacional, anos ou décadas depois.

Substituição de tensão

Haemophilus influenzae

As vacinas que têm como alvo algumas, mas não todas as cepas de uma doença, podem induzir o surgimento de outras cepas que se tornam mais

proeminentes à medida que substituem as anteriores. Freqüentemente, as novas cepas são mais virulentas e podem infectar grupos de idade normalmente não afetados pela doença. Isso ocorreu após programas de vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e doença pneumocócica.

Haemophilus influenzae (sem relação com a gripe) é uma doença bacteriana grave que pode causar infecções do ouvido médio, infecções respiratórias, inflamação da garganta e meningite. Existem várias cepas diferentes de *Haemophilus influenzae* , incluindo os tipos a, b, c, d, e, f e outras cepas não tipificáveis . Em 1991, uma vacina contra o Hib foi recomendada para crianças nos Estados Unidos porque essa cepa era a causa mais comum de meningite bacteriana. (As outras cepas raramente causam doença invasiva.) Pouco depois, a vacina Hib foi introduzida em muitos outros países ao redor do mundo.

Os estudos nesta seção fornecem evidências de que as vacinações em massa contra *Haemophilus influenzae* tipo b diminuíram os casos de *Haemophilus influenzae* causados pela cepa "b" (Hib), mas aumentaram as infecções mortais causadas pela cepa "a" (Hia) e outras cepas não-b . Após anos de vacinação contra o Hib, o surgimento de *Haemophilus influenzae* devido a cepas não-b está causando alarme global. As cepas invasivas não-b de *Haemophilus influenzae* são mais virulentas, causando doença grave na população pediátrica. Adultos e idosos também se tornaram mais suscetíveis à doença invasiva por *Haemophilus influenzae* após vacinação de crianças com Hib. As cepas que infectam os idosos são especialmente graves, causando um aumento significativo de hospitalizações e morte.

127

Os programas de vacinação em massa contra Haemophilus influenzae tipo b (Hib) causaram um aumento nas infecções mortais por Haemophilus influenzae tipo a (Hia)

"Desde a introdução da vacina conjugada de Haemophilus influenzae tipo b (Hib), a infecção por Haemophilus influenzae tipo a (Hia) tornou-se uma importante doença bacteriana invasiva ..."

Bruce MG, Zulz T, et al. **Haemophilus influenzae sorotipo uma doença invasiva, Alasca, EUA, 1983-2011.** *Emerg Infect Dis* 2013; 19 (6): 932-37.

- *A infecção por Haemophilus influenzae* tipo a (Hia) ocorre principalmente em crianças com menos de 2 anos de idade e é uma doença grave, causando meningite, hospitalização e morte.
- No Alasca, 84% das crianças infectadas com *Haemophilus influenzae* tipo a (Hia) foram hospitalizadas, e a taxa de letalidade foi de 9%.

128

Ribeiro GS, Reis JN, et al. **Prevenção da meningite por Haemophilus influenzae tipo b (Hib) e surgimento de substituição do sorotipo por cepas do tipo a após a introdução de Hib imunização no Brasil.** *J Infect Dis* , 1 de janeiro de 2003; 187 (1): 109-16.

- *"A imunização contra Haemophilus influenzae tipo b contribuiu para um aumento do risco de meningite por Haemophilus influenzae tipo A".*
- A vacinação em massa contra o *Haemophilus influenzae* tipo b diminuiu os casos de *Haemophilus influenzae* causados pela cepa "b" (Hib) enquanto aumentava os casos causados pela cepa "a" (Hia).

  A incidência de meningite por *Haemophilus influenzae* tipo a (Hia) aumentou 8 vezes dentro de um ano após o início de um programa de vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

129

A vacinação Hib diminuiu os casos de Haemophilus influenzae causada pela cepa "b", mas aumentou os casos por outras cepas

"A vacinação contra o Hib alterou a epidemiologia das infecções invasivas por Haemophilus influenzae."

Adam HJ, Richardson SE, et al. **Mudança da epidemiologia do Haemophilus influenzae invasivo em Ontário, Canadá: evidências de efeitos de rebanho e substituição de cepas devido ao Hib vacinação.** *Vaccine* 2010, 28 de maio; 28 (24): 4073-78.

A vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b reduziu os casos de Hib, mas aumentou os casos de *Haemophilus influenzae* causados por cepas não tipáveis e "f".

- Antes da vacinação infantil contra o Hib, 65% de todos *os* casos de *Haemophilus influenzae* foram causados pela cepa "b". Após a vacinação contra o Hib, 84% de todos os casos agora são causados pela cepa "f" e
- outras cepas não-b .

130

Sadeghi-Aval P, Tsang RS, et al. **Emergência deHaemophilus influenzae encapsulado não serótipo b como causa de meningite pediátrica no noroeste de Ontário.** *Can J Infect Dis Med Microbiol* Primavera de 2013; 24 (1): 13-16.

"Antes da introdução das vacinas conjugadas contra o Hib, o Hib era a principal causa de doença bacteriana invasiva em crianças menores de cinco anos de idade. Na era pós- vacina contra Hib , as cepas não sorotípicas b tornaram-se a principal causa da doença invasiva por Haemophilus influenzae. A mudança em direção a cepas não-sorotipo b mais virulentas pode ser resultado da troca ou substituição da cápsula. "

- Após anos de vacinação contra o Hib, o surgimento de *Haemophilus influenzae* devido a cepas não-b está causando alarme global.

- Cepas invasivas não-b de *Haemophilus influenzae* são mais virulentas, causando doença grave

na população pediátrica.

131

Os programas de vacinação contra o Hib para crianças aumentaram os casos de infecções invasivas por Haemophilus influenzae em adultos

"Embora o número de infecções por Haemophilus influenzae tipo b (Hib) em adultos tenha caído após a introdução de vacinas Hib para crianças ... o número total de infecções invasivas por Haemophilus influenzae aumentou devido a um grande aumento nas infecções causadas por cepas de Haemophilus influenzae não capsuladas ."

Sarangi J, Cartwright K, et al. **Doença invasiva por Haemophilus influenzae em adultos.** *Epidemiol Infect* Jun 2000; 124 (3): 441-47.

Após a introdução de um programa nacional para vacinar crianças contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), o número total de infecções invasivas por *Haemophilus influenzae* em adultos aumentou.

132

Rubach MP, Bender JM, et al. **Aumento da incidência da doença invasiva por Haemophilus influenzae em adultos, Utah, EUA.** *Emerg Infect Dis,* setembro de 2011; 17 (9): 1645-50.

"Como a prevalência de Hib diminuiu [por meio da vacinação], outros sorotipos encapsulados parecem ter surgido como as principais causas de doença invasiva, incluindo Hif em Illinois e Hia no Brasil, Manitoba e Northwestern Ontario."

Os adultos tornaram-se mais suscetíveis à doença invasiva por *Haemophilus influenzae* após a vacinação de crianças contra Hib.

A maioria dos casos de *Haemophilus influenzae* é agora causada por aumentos de cepas não-b , ocorre na população idosa e tem alta mortalidade.

O aumento dos casos de *Haemophilus influenzae* não do tipo b virulento entre adultos pode ser causado pela perda de imunidade cruzada proporcionada pela exposição natural ao Hib ou por alterações nos organismos.

133

As vacinas Hib administradas a crianças causaram um aumento de casos de infecções graves não-Hib em outras faixas etárias

"A carga clínica da doença invasiva por Haemophilus influenzae não tipo b, medida como dias de hospitalização / 100.000 indivíduos em risco e ano, aumentou significativamente durante o período do estudo."

Resman F, Ristovski M, et al. **Doença invasiva causada por Haemophilus influenzae na Suécia 1997-2009; evidência de aumento da incidência e carga clínica de cepas não do tipo b.** *Clin Microbiol Infect*, novembro de 2011; 17 (11): 1638-45.

- Após vacinar crianças contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), os pesquisadores descobriram um aumento estatisticamente significativo nos casos de doença invasiva por *Haemophilus influenzae* em idosos, causada por *Haemophilus influenzae* tipo f (Hif) e cepas não tipificáveis .

- As novas cepas são graves. Mais de um terço dos casos de Hif e um quinto dos casos não tipificáveis exigiam tratamento intensivo.

Shuel M., Hoang L., et al. **Haemophilus influenzae invasivo na Colúmbia Britânica: cepas não Hib e não tipificáveis que causam doenças em crianças e adultos.** *Int J Infect Dis* 2011 março;
15 (3): e167-73.

"A doença invasiva por Haemophilus influenzae em uma população vacinada contra Hib... envolveu cepas não tipificáveis e encapsuladas. Os adultos eram suscetíveis a doenças invasivas devido às cepas não tipáveis e dos sorotipos be f, enquanto nas crianças, a maioria das doenças era devido à bactéria do sorotipo a. "

- Após a vacinação contra o Hib em crianças, houve um aumento nos casos não Hib e não tipificáveis de *Haemophilus influenzae* em crianças e adultos.

- As cepas não tipificáveis de *Haemophilus influenzae* são resistentes aos antibióticos.

As vacinas Hib para crianças causaram mais casos fatais de Infecções por Hib em idosos

"As características epidemiológicas da doença invasiva de H. influenzae mudaram de uma doença que afeta predominantemente crianças e é dominada pelo tipo b para uma doença que afeta predominantemente adultos e é dominada por cepas não tipificáveis ."

Dworkin MS, Park L, Borchardt SM. **A mudança da epidemiologia da doença invasiva por Haemophilus influenzae, especialmente em pessoas com> ou = 65 anos de idade.** *Clin Infect Dis* 2007 15 de março; 44 (6): 810-16.

- Após a vacinação contra Hib em crianças, os casos de *Haemophilus influenzae* que foram causados por cepas não do tipo b (tipos a, c, d, e, f e não tipificáveis) aumentaram significativamente em adultos e idosos.

  Os idosos tinham quase 4 vezes mais probabilidade de contrair *Haemophilus influenzae* em 2004 do que 9 anos antes (OR = 3,6). A taxa de letalidade foi de 21%.

Zanella RC, Bokermann S, et al. **Mudanças na distribuição de sorotipos de isolados de meningite por Haemophilus influenzae identificados por meio de vigilância laboratorial após vacinação infantil de rotina contra H. influenzae tipo b no Brasil.** *Vaccine* , 8 de novembro de 2011; 29 (48): 8937-42.

"Após a vacinação infantil de rotina contra a doença por Haemophilus influenzae tipo b (Hib) ... a vigilância laboratorial passiva relatou um número crescente de sorotipos não-b e Haemophilus influenzae não tipificável de casos de meningite."

- Antes da vacinação contra o Hib, 98% de todos os casos de meningite por *Haemophilus influenzae* foram causados pela cepa b. Após a vacinação, os sorotipos não be não tipáveis foram responsáveis por 41% de todos os casos.

  A incidência de meningite não tipificável por *Haemophilus influenzae* aumentou em várias idades

  grupos.

Substituição de tensão

Doença pneumocócica

A doença pneumocócica, ou *Streptococcus pneumoniae,* é uma doença bacteriana grave que pode causar infecções de ouvido, infecções do sangue, pneumonia e meningite. O patógeno pneumocócico consiste em aproximadamente 90 cepas diferentes. Em 2000, uma vacina que visava sete dessas cepas (PCV7) foi licenciada e recomendada para crianças nos Estados Unidos. No entanto, as cepas de *Streptococcus pneumoniae* estão em forte competição umas com as outras, o que explica por que as cepas não vacinais substituíram rapidamente as cepas visadas pela vacina. Assim, em 2010, uma nova vacina que tinha como alvo 13 cepas de pneumococo (PCV13) foi introduzida nos Estados Unidos, Reino Unido e Canadá. Hoje, as vacinas pneumocócicas são utilizadas por muitos países ao redor do mundo.

Os estudos nesta seção fornecem evidências de que a vacina pneumocócica reduziu os casos de doença pneumocócica causada por algumas cepas, mas aumentou os casos causados por outras. As taxas de doenças pneumocócicas diminuíram inicialmente após a vacinação universal de crianças contra a doença, mas aumentaram quando as cepas não vacinais rapidamente substituíram as cepas visadas pela vacina, tornando a vacina inadequada. Algumas das novas cepas que surgiram são altamente virulentas e resistentes a antibióticos. A vacinação pneumocócica de crianças também aumentou significativamente o risco de doença pneumocócica invasiva em adultos. As cepas de pneumococo com risco de vida , induzidas por vacinas, são agora um problema mundial.

137

A vacina pneumocócica (PCV7) reduziu os casos de doença pneumocócica causada por algumas

cepas, mas aumentou os casos causados por outras cepas

"A introdução de uma vacina pneumocócica conjugada hepatavalente (PCV7) em 2000 nos EUA teve um impacto significativo na redução da incidência de doença pneumocócica invasiva e grave em todas as faixas etárias, especialmente em crianças menores de 2 anos de idade. No entanto, o surgimento de sorotipos pneumocócicos de substituição não vacinais (por exemplo, 19A, 3, 15 e 33) resultou em um aumento na incidência de infecções graves e invasivas. "

Tan TQ. **Doença pneumocócica pediátrica grave e invasiva: epidemiologia e vacina impacto nos EUA.** *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010, fevereiro; 8 (2): 117-25.

Apesar de anos de vacinação contra *Streptococcus pneumoniae,* infecções pneumocócicas graves e invasivas continuam a causar morbidade e mortalidade em todo o mundo.

138

Mehtälä J, Antonio M, et al. **Competição entre cepas de Streptococcus pneumoniae: implicações para a substituição induzida por vacina na colonização e doença.** *Epidemiologia*
Julho de 2013; 24 (4): 522-29.

A substituição induzida por vacina por sorotipos não vacinais na colonização e doença pneumocócica representa uma ameaça à eficácia a longo prazo da vacinação pneumocócica. "

As cepas de *Streptococcus pneumoniae* (doença pneumocócica) estão em forte competição umas com as outras, o que explica por que cepas não vacinais substituem rapidamente as cepas visadas pela vacina pneumocócica.

139

A vacina pneumocócica (PCV7) reduziu os casos de doença pneumocócica invasiva em crianças, mas

casos significativamente aumentados em adultos

"Os ganhos na redução da doença [após a vacinação pneumocócica universal] foram compensados por aumentos nos sorotipos de substituição, particularmente entre a faixa etária acima de 65 anos."

Sahni V, Naus M, et al. **A epidemiologia da doença pneumocócica invasiva na Inglaterra Columbia após a implementação de um programa de imunização infantil: aumentos em imunidade de rebanho e doenças de substituição.** *Can J Public Health* 2012, janeiro-fevereiro; 103 (1): 29-33.

Pouco depois de um programa de vacinação em massa visando a doença pneumocócica ter sido iniciado na Colúmbia Britânica, a vacina induziu a substituição do sorotipo.

As cepas de *Streptococcus pneumoniae* que não foram direcionadas pela vacina substituíram as cepas que foram direcionadas, causando novos casos de doença pneumocócica em idosos.

140

Norton NB, Stanek RJ, et al. **A vacinação pneumocócica de rotina de crianças provoca novos padrões de sorotipos que causam doença pneumocócica invasiva em adultos e crianças.** *Sou J Med Sci* 2013 Fev; 345 (2): 112-20.

"De 6 a 10 anos após o início da vacinação pneumocócica, a doença pneumocócica invasiva (DPI) em crianças diminuiu significativamente, enquanto a DPI em adultos aumentou significativamente."

A vacinação infantil contra *Streptococcus pneumoniae* induziu uma grande mudança nas cepas prevalentes responsáveis por causar doença pneumocócica.

Os adultos estão especialmente em risco de doença pneumocócica invasiva causada por sorotipos de substituição induzidos por vacina .

141

A vacina pneumocócica (PCV7) causou o surgimento de cepas de doença

pneumocócica altamente virulentas e resistentes a antibióticos

"Este estudo mostra a substituição rápida e quase completa de cepas de vacina pneumocócica conjugada colonizadora (PCV7) por cepas não-PCV7 em crianças pequenas. Alguns fatores de risco anteriormente comuns para o transporte mudaram, o que sugere que as alterações do sorotipo podem estar desafiando nosso conhecimento anterior sobre a transmissão pneumocócica.

Huang SS, Hinrichsen VL, et al. **Impacto contínuo da vacina pneumocócica conjugada no transporte em crianças pequenas.** *Pediatrics* 2009 Jul; 124 (1): e1-11.

As taxas de doença pneumocócica invasiva inicialmente diminuíram após a vacinação universal de crianças contra a doença, mas aumentaram quando as cepas não vacinais rapidamente substituíram as cepas visadas pela vacina.

Há evidências de que cepas resistentes a antibióticos da doença pneumocócica invasiva surgiram de recombinações de cepas vacinais e não vacinais .

142

Substituição do serótipo de Dagan R. **em perspectiva.** *Vaccine* , 21 de agosto de 2009; 27 Suplemento 3: C22-24.

"Um aumento na incidência de doença pneumocócica invasiva causada por serotipos não vacinais - substituição de sorotipos - foi observado desde a introdução da vacina pneumocócica conjugada 7-valente (PCV7)."

As cepas não vacinais têm como alvo crianças com condições médicas subjacentes e idosos.

A cepa 19A, que é cada vez mais resistente a antibióticos, é uma ameaça crescente para as populações vacinadas e não vacinadas.

143

A substituição de cepas da vacinação pneumocócica é um problema mundial

"Nossos dados identificaram um padrão inesperado de substituição do sorotipo pneumocócico após o PCV7. O monitoramento contínuo do transporte pneumocócico é importante para as decisões sobre o futuro da política nacional de vacinação no Japão. "

Oikawa J, Ishiwada N. et al. **Alterações no transporte nasofaríngeo de Streptococcus pneumoniae ... no Japão.** *J Infect Chemother* 2014, fevereiro; 20 (2): 146-49.

As 7 cepas de pneumococo visadas pela vacina praticamente desapareceram, mas a taxa geral de pneumococo não mudou devido à substituição da cepa.

144

Alexandre C, Dubos F, et al. **Recuperação na incidência de meningite pneumocócica no norte da França: efeito da substituição do sorotipo.** *Acta Paediatr* Nov 2010; 99 (11): 1686-90.

"A incidência de meningite pneumocócica em crianças aumentou no norte da França durante o programa de vacina pneumocócica conjugada, com o surgimento de sorotipos pneumocócicos não vacinais."

145

Melegaro A, Choi YH, et al. **Modelos dinâmicos de transporte pneumocócico e o impacto da vacina pneumocócica conjugada heptavalente na doença pneumocócica invasiva.** *BMC Infect Dis,* 8 de abril de 2010; 10: 90.

"Esta análise sugere que um programa de vacinação pneumocócica conjugada erradicaria os sorotipos da vacina da circulação. No entanto, o aumento do transporte de sorotipos não vacinais e o consequente aumento da doença invasiva podem reduzir, anular ou superar o benefício. "

146

O PCV13 deslocou o PCV7 devido à rápida substituição da cepa, mas não se espera que tenha muito efeito na redução da carga geral da doença pneumocócica

"A introdução da vacina pneumocócica conjugada 13-valente (PCV13) não afetou a taxa de colonização pneumocócica geral."

Lee GM, Kleinman K, et al. **Impacto da vacinação pneumocócica conjugada 13-valente no transporte de Streptococcus pneumoniae em crianças pequenas em Massachusetts.** *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014 mar; 3 (1): 23-32.

- Em abril de 2010, uma vacina pneumocócica (PCV13) direcionada a 13 cepas substituiu a vacina pneumocócica anterior (PCV7) que tinha como alvo apenas 7 cepas.
- As cepas pneumocócicas direcionadas ao PCV13 foram reduzidas em crianças saudáveis de 6 a 23 meses de idade, mas as cepas não vacinais aumentaram em todas as crianças.
- A vacina não teve eficácia em crianças mais velhas e algumas das cepas não vacinais são resistentes aos antibióticos.

147

Bottomley C, Roca A, et al. **Um modelo matemático de substituição de sorotipo em transporte pneumocócico após vacinação.** *JR Soc Interface* 2013, 16 de outubro; 10 (89): 20130786.

- *"As vacinas pneumocócicas conjugadas que estão atualmente em uso protegem apenas contra alguns serótipos da bactéria, e agora há fortes evidências de que esses serótipos não incluídos na vacina aumentam em prevalência entre a maioria das populações vacinadas."*

As evidências sugerem que a vacinação universal com PCV13 - a vacina que visa 13 cepas de *Streptococcus pneumoniae* - dificilmente reduzirá a prevalência geral da doença pneumocócica porque a redução nas cepas direcionadas à vacina será neutralizada por um aumento nas cepas não vacinais .

148

Espera-se que o PCV13, assim como o PCV7, continue induzindo uma rápida substituição da cepa, tornando a nova vacina inadequada contra a doença pneumocócica

"À medida que o uso de PCV13 aumenta durante os próximos anos, prevemos que as taxas gerais de colonização podem cair temporariamente, mas uma eventual substituição do sorotipo não PCV13 pode ocorrer."

Wroe PC, Lee GM, et al. **Transporte pneumocócico e resistência a antibióticos em crianças pequenas antes da vacina conjugada 13-valente .** *Pediatr Infect Dis J* 2012 março; 31 (3): 249-54.

- Sete anos após a introdução do PCV7, todas as cepas visadas pela vacina foram rápida e quase completamente substituídas por cepas não direcionadas .
- Embora o PCV7 tenha causado um declínio inicial nas cepas de pneumococo visadas pela vacina, a taxa geral de transporte de pneumococo voltou rapidamente aos níveis pré-PCV7 devido à substituição por cepas não vacinais .
- As cepas não vacinais que substituíram as cepas vacinais direcionadas estão cada vez mais resistentes aos antibióticos.

149.

Ricketson LJ, Wood ML, et al. **Tendências na colonização nasofaríngea assintomática com Streptococcus pneumoniae após introdução da vacina pneumocócica conjugada 13-valente em Calgary, Canadá.** *Pediatr Infect Dis J* 2014 Jul; 33 (7): 724-30.

"A colonização nasofaríngea pneumocócica mudou profundamente desde a introdução das vacinas conjugadas.... Em 2012, os sorotipos não vacinais têm quase completamente sorotipos vacinais substituídos. O impacto na doença clínica ainda está para ser visto. "

- Apenas dois anos após a introdução do PCV13, 94% de todas as cepas pneumocócicas em crianças saudáveis eram sorotipos não direcionados à vacina .

150

As vacinas contra a doença pneumocócica - PCV7 e PCV13 - criaram uma corrida armamentista mundial contra cepas graves e invasivas de pneumococo

"A vacinação contra poucos sorotipos pode levar à eliminação dos tipos de vacina e induz a substituição por outros."

Flasche S, Edmunds WJ, et al. **O impacto da imunidade específica e não específica na ecologia do Streptococcus pneumoniae e as implicações para a vacinação.** *Proc Biol Sci* 2 de outubro de 2013; 280 (1771): 20131939.

- A família de patógenos pneumocócicos consiste em mais de 90 cepas diferentes.
- A substituição da cepa é inevitável quando as vacinas têm como alvo apenas algumas das muitas cepas que competem entre si.
- As cepas não vacinais substituíram as cepas direcionadas pela vacina pneumocócica de primeira geração (PCV7), portanto, novas vacinas (PCV10, 13, 15, etc.) contra cepas adicionais estão agora sendo implantadas em nações em todo o mundo, causando uma variedade corrida armamentista.

151

Tan TQ. **Doença pneumocócica invasiva pediátrica nos Estados Unidos na era das vacinas pneumocócicas conjugadas.** *Clin Microbiol Rev*, julho de 2012; 25 (3): 409-19.

- *"O licenciamento (em 2000) e o subsequente uso generalizado de uma vacina pneumocócica conjugada heptavalente (PCV7) tiveram um impacto significativo na redução da incidência de doença pneumocócica invasiva grave em todas as faixas etárias, especialmente em crianças menores de 2 anos de idade. No entanto, o surgimento de serotipos não-PCV7 de substituição , especialmente o sorotipo 19A, resultou em um aumento na incidência de infecções graves e invasivas. "*

Espera-se que o PCV13 induza a substituição da cepa como a observada com o PCV7.

Papilomavírus Humano (HPV)

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus sexualmente transmissível que se espalha por meio do contato genital, geralmente por relação sexual. Existem mais de 100 subtipos de HPV. Algumas formas do vírus podem causar crescimento anormal de células no revestimento do colo do útero - displasia cervical - que anos depois pode se transformar em câncer. No entanto, na maioria dos casos, as infecções são inofensivas e desaparecem sem tratamento. O próprio sistema de defesa do corpo elimina o vírus. Freqüentemente, as mulheres não apresentam sinais, sintomas ou problemas de saúde.

Em 2006, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou uma nova vacina contra o HPV para meninas e mulheres de 9 a 26 anos de idade . Ele foi projetado para proteger contra quatro das mais de 100 cepas diferentes de

HPV. Outra vacina contra o HPV, produzida por um fabricante do Reino Unido, também está disponível em muitas partes do mundo.

As evidências apresentadas neste capítulo mostram que os ensaios clínicos e as táticas de marketing do fabricante da vacina contra o HPV podem não ser confiáveis. A vacina contra HPV foi associada a eventos adversos graves, incluindo doenças autoimunes, esclerose múltipla (EM), esclerose lateral amiotrófica (ELA), síndrome de Guillain-Barré (GBS), paralisia, convulsões, síndrome de fadiga crônica, anafilaxia, embolia pulmonar e morte . Após a vacinação contra o HPV também foram relatados disfunções do sistema nervoso autônomo, disfunções cognitivas, distúrbios da marcha, problemas menstruais e falência ovariana.

As adolescentes não correm o risco de morrer de câncer cervical, mas apostam em doenças autoimunes ou degenerativas incapacitantes permanentemente, ou morte, após suas vacinas contra o HPV. Na verdade, a vacina contra o HPV pode aumentar a doença cervical em mulheres jovens com infecções pré-existentes por HPV. Além disso, é improvável que a vacina reduza significativamente as taxas já baixas de câncer cervical em países com exames de Papanicolau de rotina.

152

Os ensaios clínicos não mostram evidências de que a vacinação contra o HPV pode prevenir o câncer cervical; reações adversas graves são comuns

"As atuais práticas mundiais de imunização contra o HPV com qualquer uma das duas vacinas contra o HPV parecem não ser justificadas por benefícios de saúde a longo prazo nem economicamente viáveis, nem há qualquer evidência de que a vacinação contra o HPV (mesmo se comprovadamente eficaz contra o câncer cervical) reduziria a taxa de câncer cervical além do que o exame de Papanicolaou já alcançou. "

Tomljenovic L, Shaw CA. **Política de vacinas contra o papilomavírus humano (HPV) e medicina baseada em evidências : eles estão em desacordo?** *Ann Med* 2013, março; 45 (2): 182-93.

- Não há evidências significativas mostrando que a vacinação contra o HPV pode prevenir o câncer cervical. Os benefícios de longo prazo da vacinação contra o HPV são baseados em suposições, não em dados de pesquisa confiáveis.
- A vacina contra o HPV tem sido associada a reações adversas graves, incluindo esclerose múltipla, doenças autoimunes, ALS, paralisia, convulsões, GBS, síndrome da fadiga crônica, anafilaxia, embolia pulmonar e morte.
- A vacina contra o HPV pode realmente aumentar a doença cervical em mulheres jovens com infecções pré-existentes pelo HPV-16/18 , embora o FDA não exija um pré-teste para essas infecções antes da vacinação.
- Nas nações ocidentais, o câncer cervical é raro. As taxas de mortalidade da doença são muito mais baixas do que a taxa de reações adversas graves relatadas, incluindo mortes, da vacinação contra o HPV.
- O exame de Papanicolaou em nações desenvolvidas contribuiu para um declínio de 70% no câncer cervical nos últimos 50 anos. É improvável que a vacinação contra o HPV reduza significativamente as taxas já baixas de câncer cervical em países com exames de Papanicolau de rotina.
- As autoridades de saúde não demonstraram que a vacinação contra o HPV é segura nem que pode prevenir o câncer cervical. A ciência de base racional para vacinação contra o HPV não existe, e orientações éticas para consentimento informado podem ter sido violados.

153

Os estudos da vacina contra o HPV são falhos, resultando em dados não confiáveis dados de segurança e eficácia

"Ao contrário das afirmações dos fabricantes de vacinas, bem como das fortes recomendações de agências de saúde em todo o mundo, atualmente não há evidências de que a vacinação com Gardasil ou Cervarix teria qualquer impacto notável na redução da carga de câncer cervical, pelo menos não em países com programas de triagem. "

Tomljenovic L, Spinosa JP, Shaw CA. **Vacinas contra o papilomavírus humano (HPV) como opção para prevenir doenças malignas do colo do útero: (quão) eficazes e seguras?** *Curr Pharm Des* 2013 março;
19 (8): 1466-87.

- Os benefícios proclamados da vacinação contra o HPV são baseados em suposições não comprovadas e evidências factuais contraditórias. Os estudos de segurança e eficácia da vacina contra o HPV foram mal elaborados e inadequados.
- O FDA licenciou a vacina contra o HPV com base em estudos de segurança e eficácia que foram elaborados, patrocinados e conduzidos pelo fabricante da vacina.
- As vacinas contra o HPV foram associadas a mais de 60% de todas as reações adversas com risco de vida (incluindo morte) relatadas após as vacinas e 82% de todas as incapacidades permanentes relatadas em mulheres com menos de 30 anos de idade.
- A vacina contra o HPV tem eficácia negativa e pode exacerbar a doença cervical em mulheres que já foram expostas às cepas de HPV visadas pela vacina.
- Jovens adolescentes têm risco zero de morrer de câncer cervical, mas apostam em doenças autoimunes ou degenerativas incapacitantes permanentemente, ou morte, após suas vacinas contra o HPV.
- Os ensaios clínicos não forneceram evidências de que a vacina contra o HPV preveniu um único caso de câncer cervical ou morte por câncer cervical.
- O câncer cervical não se desenvolve na maioria das mulheres, mesmo com HPVs de alto risco .
- O exame de Papanicolaou é eficaz. Cerca de 90% das mortes por câncer cervical ocorrem em países em desenvolvimento sem programas de rastreamento de Papanicolau de rotina.

154

A vacina do HPV pode causar lúpus e outras doenças graves

doenças autoimunes

"O presente estudo fornece evidências epidemiológicas que sustentam uma relação significativa entre a administração da vacina contra o HPV4 e

eventos adversos autoimunes graves."

Geier DA, Geier MR. **Um estudo de caso-controle de eventos adversos autoimunes associados à vacina de papilomavírus humano quadrivalente.** *Clin Rheumatol* 2015, julho; 34 (7): 1225-31.

- Os pesquisadores conduziram um estudo de caso-controle epidemiológico do Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) para determinar se a vacina contra o HPV pode induzir eventos adversos autoimunes graves. Um total de 22.011 notificações de eventos adversos em mulheres de 18 a 39 anos de idade foi analisado.

- Mulheres com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, uma doença autoimune grave, tiveram 5 vezes mais probabilidade do que os controles de terem recebido a vacina contra o HPV (odds ratio, OR = 5,3).

- Mulheres com diagnóstico de alopecia (OR = 8,3), gastroenterite (OR = 4,6), vasculite (OR = 4,0) e doenças do sistema nervoso central (OR = 1,8) também foram significativamente mais prováveis do que os controles de terem recebido a vacina contra o HPV.

- Mulheres com diagnóstico de síndrome de Guillain-Barré , trombocitopenia, conjuntivite ou diarreia não tinham maior probabilidade do que os controles de terem recebido a vacina contra o HPV.

- Vasculite, gastroenterite e lúpus ertematoso sistêmico foram associados às maiores porcentagens de desfechos com risco de vida. Condições do sistema nervoso central, vasculite e artrite foram associadas às maiores porcentagens de incapacidades permanentes.

O início médio dos sintomas após a vacinação contra o HPV foi de 6 dias para vasculite, 19 dias para lúpus e 55 dias para artrite.

As descobertas neste estudo são consistentes com a plausibilidade biológica conhecida das vacinas para induzir eventos adversos autoimunes graves em algumas pessoas.

155

A vacina contra o HPV pode causar doenças autoimunes, como
como lúpus e vasculite cerebral fatal

"Com base nos dados atuais, é plausível uma ligação causal entre a vacinação contra o HPV e o início ou recidiva do lúpus eritematoso

sistêmico."

Gatto M, Agmon-Levin N. et al. **Vacina contra o papilomavírus humano e lúpus eritematoso sistêmico.** *Clin Rheumatol,* setembro de 2013; 32 (9): 1301-7.

- Neste artigo, os pesquisadores investigaram os históricos médicos de seis mulheres que desenvolveram sintomas autoimunes compatíveis com lúpus eritematoso sistêmico (LES) após a vacinação contra o HPV.
- Os profissionais de saúde precisam perceber que o início ou a exacerbação da doença autoimune pode ocorrer após a vacinação contra o HPV.

Fatores de risco associados à autoimunidade pós-vacinação , como suscetibilidade genética, precisam ser determinados.

156

Tomljenovic L, Shaw CA. **Morte após vacinação quadrivalente contra o papilomavírus humano (HPV): causal ou coincidente?** *Pharmaceut Reg Affairs* 2012; S12: 001.

"Nosso estudo sugere que as vacinas contra o HPV contendo antígenos HPV-16L1 representam um risco inerente de desencadear vasculopatias autoimunes potencialmente fatais."

Neste artigo, os pesquisadores analisaram amostras do cérebro de duas mulheres jovens que morreram após a vacinação contra o HPV. Uma análise imunohistoquímica mostrou evidências de uma vasculite autoimune potencialmente desencadeada por anticorpos HPV-16L1 que se ligam à parede dos vasos sanguíneos cerebrais.

A vacinação contra o HPV pode induzir eventos autoimunes e neurológicos fatais. Os médicos devem estar cientes dessa associação.

157

A vacina contra o HPV pode causar dor crônica, fadiga e dano ao sistema nervoso

"Os médicos devem estar cientes da possível associação entre a vacinação contra o HPV e o desenvolvimento de síndromes disautonômicas dolorosas de difícil diagnóstico."

Martínez-Lavín M. **Hipótese: Síndrome de vacinação contra papilomavírus humano - neuropatia de pequenas fibras e disautonomia podem ser sua patogênese subjacente.** *Clin Rheumatol* Julho de 2015; 34 (7): 1165-69.

- As reações adversas após a vacinação contra o HPV parecem ser mais comuns quando comparadas com outras vacinações.
- Os sintomas frequentemente relatados após a vacinação contra o HPV incluem dor crônica com paretesia, dores de cabeça, fadiga, fibromialgia e intolerância ortostática (tontura, palpitações cardíacas e comprometimento cognitivo ao ficar em pé).
- Essas debilidades são difíceis de diagnosticar, embora possam estar relacionadas a disfunções do sistema nervoso simpático.

158.

Brinth LS, Pors K., et al. **Intolerância ortostática e síndrome de taquicardia postural como suspeita de efeitos adversos da vacinação contra o vírus do papiloma humano.** *Vacina* 2015 maio 21; 33 (22): 2602-5.

- Neste artigo, os pesquisadores examinaram 35 pacientes do sexo feminino que apresentavam sintomas consistentes com disfunção autonômica após a vacinação contra o HPV e descreveram seus sintomas comuns.
- Todos os pacientes tinham intolerância ortostática. Outros sintomas incluem cefaleia crônica, fadiga, disfunção cognitiva, dor neuropática e síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS).

A maioria dos pacientes apresentava alto nível de atividade física antes da vacinação contra o HPV.

159.

Danos ao sistema nervoso autônomo têm sido relatados de forma consistente após a vacinação contra o HPV, causando fraqueza muscular, fadiga, dor e problemas menstruais

“Sugerimos que a alteração patogênica [após a vacinação contra o HPV] está localizada no sistema nervoso autônomo.”

Brinth L., Theibel AC, et al. **Suspeita de efeitos colaterais da vacina quadrivalente contra o papiloma humano.** *Dan Med J*, abril de 2015; 62 (4): A5064.

- Depois que a Dinamarca iniciou um programa de vacinação contra o HPV, uma coleção de sintomas indicativos de um sistema nervoso autônomo com mau funcionamento começou a se manifestar em alguns receptores da vacina.
- Neste artigo, os pesquisadores examinaram 53 pacientes do sexo feminino com suspeita de efeitos colaterais neurológicos da vacina contra o HPV e descreveram seus sintomas comuns.
- Os sintomas incluíram dores de cabeça, intolerância ortostática, síncope, fadiga, disfunção cognitiva, insônia, sensibilidade à luz, dor abdominal, dor neuropática, dor no peito, tremores, espasmos, fraqueza muscular, dificuldade para andar, períodos irregulares, boca seca e hiperventilação.
- Todos os pacientes relataram o início dos sintomas dentro de dois meses após receber a vacina contra o HPV. O tempo médio entre a vacinação e o início dos sintomas foi de 11 dias.
- Houve um alto grau de consistência nos sintomas vivenciados pelos pacientes. Doença psicogênica em massa é uma explicação improvável.
- Antes do início dos sintomas, os pacientes deste estudo apresentavam altos níveis de atividade física. Após a ocorrência dos sintomas, 98% não conseguiram continuar as atividades diárias e 75% tiveram que abandonar a escola ou trabalhar por pelo menos 2 meses.
- Pacientes com doenças crônicas conhecidas antes da vacinação foram excluídos da análise.

160

A vacina contra o HPV pode causar danos nos nervos, dores nos membros, problemas menstruais, fadiga crônica e outras reações adversas

"Uma incidência relativamente alta de dor crônica nos membros, frequentemente complicada por movimentos involuntários violentos e trêmulos, foi observada em meninas japonesas após a vacinação contra o HPV."

Kinoshita T, Abe RT, et al. **Disfunção do nervo simpático periférico em adolescentes japonesas após a imunização com a vacina do papilomavírus humano.** *Intern Med* 2014; 53 (19): 2185-200.

- Os pesquisadores examinaram 40 meninas adolescentes para determinar as causas subjacentes de várias condições neurológicas que ocorreram após a vacinação contra o HPV.
- Os sintomas incluem dores de cabeça, tonturas, fadiga, dor nos membros, fraqueza nos membros, pernas frias, distúrbios menstruais, dificuldade em se levantar (intolerância ortostática), desmaios, tremores, distúrbios da marcha, astenia persistente, diminuição da memória, falta de concentração e dificuldade de aprendizagem.
- Os nervos intradérmicos mostraram patologia anormal nas fibras amielínicas.

161

Brinth LS, Pors K., et al. **A síndrome da fadiga crônica / encefalomielite miálgica é um diagnóstico relevante em pacientes com suspeita de efeitos colaterais da vacina do vírus do papiloma humano?** *Int J Vaccines Vaccin* 2015; 1 (1): 00003.

- *"Descobrimos que 87% e 90% dos pacientes preenchiam os critérios de diagnóstico para síndrome da fadiga crônica / encefalomielite miálgica ... e sugerimos que a síndrome da fadiga crônica / encefalomielite miálgica pode ser um diagnóstico adequado para pacientes com suspeita de efeitos colaterais graves e persistentes para o quadrivalente Vacina contra o HPV. "*

Os pesquisadores examinaram 39 pacientes do sexo feminino que tinham sintomas compatíveis com autonômica

disfunção após a vacinação contra o HPV e descobriu que a maioria preenchia os critérios para síndrome da fadiga crônica / encefalomielite miálgica.

Algumas meninas desenvolvem insuficiência ovariana prematura após a vacinação contra o HPV, o que pode afetar a gravidez

"Princípios de consentimento informado, saúde da população e confiança na vacina requerem pesquisa cuidadosa, rigorosa e independente para estabelecer a segurança ovariana após a vacinação contra o HPV."

Little DT, Ward HR. **Insuficiência ovariana prematura na adolescência após vacinação contra o papilomavírus humano: uma série de casos observada na prática geral.** *Journal of Investigative Relatos de casos de alto impacto de medicamentos* 2014 outubro-dezembro; 2 (4).

- A pesquisa atual sobre a segurança da vacina contra o HPV é inadequada para determinar a segurança ovariana.
- Este artigo descreve os casos de três adolescentes australianas que desenvolveram insuficiência ovariana prematura após a vacinação contra o HPV.
- Um diagnóstico de insuficiência ovariana prematura idiopática em três adolescentes após a vacinação contra o HPV tem implicações potenciais para a futura saúde reprodutiva e reprodutiva em mulheres jovens selecionadas para a vacina.
- A insuficiência ovariana prematura pode aumentar o risco de insuficiência cardíaca.
- A maioria das mulheres com insuficiência ovariana prematura tem um ciclo menstrual alterado como sintoma inicial.
- A ovulação alterada e os padrões menstruais aceleram a perda de densidade óssea, o que aumenta o risco de fraturas de punho e quadril mais tarde.
- Estudos de coorte de padrões menstruais em meninas vacinadas e não vacinadas contra HPV são essenciais e devem ser conduzidos independentemente de interesses comerciais.

A vacina contra HPV pode causar autoimunidade e ovário falha

"Documentamos aqui a evidência do potencial da vacina contra o HPV para desencadear uma doença autoimune incapacitante para a vida. O número crescente de relatórios semelhantes de autoimunidade pós -vacina contra o HPV e a incerteza dos benefícios clínicos de longo prazo da vacinação contra o HPV são uma questão de saúde pública que justifica uma investigação mais rigorosa ".

Colafrancesco S, Perricone C, et al. **Vacina contra o vírus do papiloma humano e insuficiência ovariana primária: outra faceta da síndrome autoimune / inflamatória induzida por adjuvantes.**
Am J Reprod Immunol outubro de 2013; 70 (4): 309-16.

- Neste artigo, os pesquisadores analisaram os históricos médicos de três mulheres jovens que desenvolveram amenorréia secundária - a perda ou supressão do fluxo menstrual normal - após a vacinação contra o HPV.
- Essas jovens também tiveram náuseas, dores de cabeça, distúrbios do sono, artralgia e vários distúrbios cognitivos e psiquiátricos após a vacinação contra o HPV.
- Os exames de sangue dados após a vacinação sugerem que a vacina contra o HPV desencadeou uma resposta autoimune.
- Os distúrbios autoimunes pós-vacinais são um aspecto importante da síndrome autoimune / inflamatória induzida por adjuvantes (ASIA). Várias vacinas, incluindo o HPV, foram identificadas como possíveis causas.
- Com base nas características clínicas, as mulheres jovens foram diagnosticadas com insuficiência ovariana primária, que também satisfazia os critérios para a síndrome ASIA.

Ensaios clínicos e táticas de marketing pela vacina contra HPV
fabricante pode não ser confiável

"O projeto deficiente dos testes de eficácia e segurança de vacinas existentes pode ser reflexo do fato de que nas últimas duas décadas a indústria farmacêutica ganhou um controle sem precedentes sobre a avaliação de seus próprios produtos."

Tomljenovic L, Shaw CA. **Muito rápido ou não muito rápido: a aprovação do FDA para o HPV da Merck vacina Gardasil.** *J Law Med Ethics,* outono de 2012; 40 (3): 673-81.

- O fabricante da vacina contra o HPV influencia agressivamente as políticas de saúde pública, apesar dos óbvios conflitos de interesse.
- As campanhas de publicidade da vacina contra o HPV promovem o medo em vez da tomada de decisão baseada em evidências . Os médicos devem adotar uma abordagem baseada em evidências para dar aos seus pacientes uma avaliação objetiva da segurança da vacina.
- Táticas coercitivas, como mandatos de vacinas que são apoiados apenas pelos próprios dados dos fabricantes de vacinas, são inaceitáveis.
- A vacina contra HPV não é mais segura nem mais eficaz do que o exame de Papanicolaou.

165.

Mello MM, Abiola S, Colgrove J. **Papel das empresas farmacêuticas na formulação de políticas estaduais de vacinação: o caso da vacinação contra o papilomavírus humano.** *Am J Public Health,* maio de 2012; 102 (5): 893-98.

Os pesquisadores entrevistaram 73 informantes-chave em 6 estados para investigar como o fabricante da vacina contra o HPV influenciou os formuladores de políticas de saúde.

O fabricante da vacina contra o HPV pressionou agressivamente (e de forma não transparente) os legisladores para obrigar a sua vacina para entrada na escola, elaborou a legislação, forneceu a ciência e fez contribuições financeiras aos legisladores.

Comentários publicados afirmam que as alegações de segurança e eficácia da vacina contra o HPV estão em desacordo com as evidências factuais

"Embora pré - adolescentes de 12 anos corram risco zero de morrer de câncer cervical, eles enfrentam o risco de morte e uma condição autoimune ou neurodegenerativa permanentemente incapacitante por uma vacina que até agora não preveniu um único caso de câncer cervical , muito menos morte por câncer cervical. "

Tomljenovic L, Shaw CA. **Nenhum sinal de segurança autoimune após a vacinação com a vacina quadrivalente do HPV Gardasil?** *J Intern Med* 2012 Nov; 272 (5): 514-15. [Carta.]

É improvável que a vacina contra o HPV reduza as taxas de câncer cervical além do que o exame de Papanicolaou e não oferece benefícios terapêuticos.

Evidências abundantes confirmam que as vacinas contra o HPV podem causar eventos adversos graves, incluindo doenças autoimunes incapacitantes e morte.

167

Tomljenovic L, Wilyman J, et al. **Vacinas contra HPV e prevenção do câncer, ciência versus ativismo.** *Infect Agent Cancer* 2013, 1 de fevereiro; 8: 6. [Carta.]

"Uma análise cuidadosa dos dados pré e pós-licenciamento da vacina contra o HPV mostra que [as alegações de eficácia e segurança] estão em desacordo com a evidência factual e em grande parte derivam de interpretações equivocadas significativas dos dados disponíveis."

168

Tomljenovic L, Shaw CA. **Quem lucra com a aceitação acrítica de estimativas tendenciosas de eficácia e segurança da vacina?** *Am J Public Health,* setembro de 2012; 102 (9): e13-14. [Carta.]

"Uma análise cuidadosa dos ensaios clínicos do Gardasil mostra que seu projeto, bem como o relatório e a interpretação dos dados, foram amplamente inadequados".

Sarampo e MMR

O sarampo é uma doença contagiosa que causa erupções cutâneas em todo o corpo. É causada por um vírus que afeta o sistema respiratório, a pele e os olhos. Antes da década de 1960, a maioria das crianças contraía sarampo. Nas nações desenvolvidas, as complicações da doença eram improváveis. Crianças previamente saudáveis geralmente se recuperam sem incidentes. No entanto, o sarampo pode ser perigoso em populações recém-expostas ao vírus e em crianças desnutridas que vivem em países subdesenvolvidos.

Na década de 1960, foi introduzida uma vacina contra o sarampo. Na década de 1980, foi combinado com vacinas contra caxumba e rubéola em uma única injeção MMR. Embora os casos de sarampo tenham diminuído após a introdução da vacina contra o sarampo, os cientistas agora percebem que as infecções infantis têm uma função valiosa e podem ser necessárias para o desenvolvimento normal do sistema imunológico. Por exemplo, um grande estudo de coorte japonês realizado por Kubota e colegas descobriu que uma história de sarampo e caxumba na infância protege significativamente contra ataques cardíacos fatais e derrames durante a idade adulta. (Outro estudo de Pesonen e colegas, resumido no próximo capítulo, fez uma descoberta semelhante com infecções por varicela.)

Os cientistas também sabem que as pessoas vacinadas contra o sarampo ainda podem contrair a doença. Na verdade, um importante artigo de Rosen e colegas fornece fortes evidências de que o sarampo pode ser transmitido de uma pessoa totalmente vacinada para outra pessoa totalmente vacinada. Outros estudos nesta seção confirmam que a perda de insusceptibilidade ao sarampo após a MMR e a disseminação respiratória do vírus podem permitir a disseminação da doença, dificultando a perspectiva de imunidade populacional permanente de longo prazo .

Embora alguns estudos não tenham encontrado uma ligação entre a vacina MMR e o autismo, três estudos neste capítulo fornecem teorias e evidências que descrevem uma possível ligação entre a MMR, reações autoimunes e autismo. Outros estudos confirmam que as crianças têm uma probabilidade significativamente maior de serem levadas às pressas para um pronto-socorro ou internadas em um hospital durante períodos de alto risco após receberem MMR. Para mais estudos relacionados ao sarampo e MMR além daqueles incluídos nesta seção, leia os capítulos sobre alergias, convulsões, trombocitopenia, câncer e infecções naturais e vitamina A, ou use o índice.

As infecções de sarampo e caxumba na infância protegem contra ataques cardíacos fatais e derrames durante a vida adulta

"As infecções de sarampo e caxumba foram associadas a riscos reduzidos de mortalidade por doenças cardiovasculares."

Kubota Y, Iso H, et al. **Associação de sarampo e caxumba com doença cardiovascular: o Estudo Japan Collaborative Cohort (JACC).** *Aterosclerose* , 18 de junho de 2015; 241 (2): 682-86.

- Este estudo investigou se uma história de sarampo e caxumba durante a infância altera o risco de morte por doença cardiovascular mais tarde na vida.
- Um questionário de estilo de vida, incluindo história de sarampo e caxumba, foi respondido por 43.689 homens e 60.147 mulheres com 40-79 anos de idade. Eles foram acompanhados por vários anos para determinar suas taxas de mortalidade por doença cardiovascular aterosclerótica.
- Homens que contraíram sarampo na infância tinham significativamente menos probabilidade de morrer de doença cardiovascular total em comparação com homens que não foram infectados com sarampo ou caxumba (razão de risco, HR = 0,92). Homens que tiveram caxumba foram significativamente protegidos contra a morte por acidente vascular cerebral (HR = 0,52).
- Homens que tiveram sarampo e caxumba na infância tinham significativamente menos probabilidade de morrer de infarto do miocárdio, ou seja, ataque cardíaco (HR = 0,71).
- Mulheres que tiveram sarampo e caxumba na infância foram significativamente menos propensas a morrer de doença cardiovascular total em comparação com mulheres que não tiveram nenhuma infecção (HR = 0,83). Eles também foram significativamente protegidos contra a morte por acidente vascular cerebral (HR = 0,84).
- Uma história de sarampo e caxumba diminui o risco de doenças cardiovasculares.

Os resultados deste estudo podem ser explicados pela "hipótese da higiene", que propõe que as infecções sofridas na infância são necessárias para o desenvolvimento normal do sistema imunológico regulando as células T helper, Th1 e Th2, que controlam a inflamação na parede arterial levando à aterosclerose .

O sarampo pode ser transmitido de pessoas totalmente vacinadas para outras pessoas totalmente vacinadas

"Este é o primeiro relatório em que uma pessoa com falha comprovada de vacina secundária, apesar do recebimento de duas doses de MMR, demonstrou ser capaz de transmitir doenças a outros indivíduos."

Rosen JB, Rota JS, et al. **Surto de sarampo entre pessoas com evidências anteriores de imunidade, Nova York, 2011.** *Clin Infect Dis* 2014 maio; 58 (9): 1205-10.

- Os cientistas sabem que as pessoas vacinadas contra o sarampo ainda podem pegar a doença. No entanto, eles originalmente acreditavam que apenas pessoas não vacinadas podem transmitir o sarampo a outras pessoas.
- Este documento fornece evidências de que o sarampo pode ser transmitido de uma pessoa totalmente vacinada para outras pessoas totalmente vacinadas.
- Uma mulher de 22 anos com evidências documentadas de ter recebido duas doses da vacina contra o sarampo transmitiu o sarampo a quatro pessoas que supostamente eram imunes. Duas das pessoas foram totalmente vacinadas contra o sarampo; os outros dois tinham documentação confirmando a proteção anterior de anticorpos contra o sarampo.
- A mulher vacinada que transmitiu o sarampo a outras pessoas apresentou baixo título de anticorpos neutralizantes após a infecção, o que fornece uma justificativa biologicamente plausível para sua capacidade de disseminar a doença.
- Os níveis de anticorpos contra o sarampo devem diminuir com o tempo. No entanto, a perda do reforço natural assintomático que costumava ocorrer quando o sarampo circulava livremente pode afetar a imunidade da população contra a doença.
- A vacinação generalizada contra o sarampo reduziu a exposição pública ao vírus do sarampo, reduzindo as oportunidades de aumentar a imunidade entre as pessoas vacinadas, o que pode contribuir para a diminuição dos níveis de anticorpos, perda da imunidade da população ao sarampo e um aumento da capacidade das pessoas vacinadas de transmitir a doença.

Falhas na vacina contra o sarampo causam surtos da doença

"Este surto levanta questões importantes sobre as contribuições relativas da falha da vacina em relação à falha na vacinação."

De Serres G, Markowski F, et al. **Maior epidemia de sarampo na América do Norte em uma década - Quebec, Canadá, 2011: contribuição da suscetibilidade, serendipidade e superespalhamento eventos.** *J Infect Dis* 2013, 15 de março; 207 (6): 990-98.

- Em 2011, houve uma grande epidemia de sarampo em Quebec, Canadá. A vigilância passiva identificou 725 casos, dos quais 678 ocorreram em um surto. Este artigo analisou os detalhes desse surto.
- As taxas de vacinação contra o sarampo eram altas quando o surto ocorreu: 97% das crianças receberam 1 dose aos 28 meses de idade e 90% receberam 2 doses. As taxas eram ainda mais altas na época em que as crianças entraram na escola.
- A pessoa que iniciou o grande surto de sarampo - o paciente índice - foi vacinada na infância.
- Durante o surto, 21 crianças contraíram sarampo e 4 foram hospitalizadas, mas nenhuma teve pneumonia ou complicações graves.
- Em um surto escolar onde o estado de vacinação era conhecido, 49% de todos os casos de sarampo ocorreram em crianças que receberam 2 doses da vacina contra o sarampo. (Cerca de metade de todos os casos de sarampo foram devido a falhas na vacina.)
- A vigilância passiva significativamente sub-relatada o número de casos de sarampo que ocorreram em pessoas completamente vacinadas.
- O surto acabou terminando sem intervenções agressivas para interromper a transmissão.

A diminuição da imunidade em adolescentes que receberam 2 doses de uma vacina contra o sarampo sugere que a eliminação do sarampo pode não ser possível, mesmo com uma taxa de vacinação de 100%.

Perda de imunidade após MMR e eliminação viral, poderia espalhar doenças e prevenir a imunidade do rebanho

> *"Se o vírus selvagem pode ser transmitido por meio de indivíduos com infecções subclínicas, é duvidoso que a imunidade populacional (imunidade de rebanho), necessária para eliminar as três doenças, possa ser obtida em grandes populações".*

- Trier H, Rønne T. **Duração da imunidade e ocorrência de falha da vacina secundária após a vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola.** *Ugeskr Laeger* , 13 de julho de 1992;
154 (29): 2008-13. [Dinamarquês.]

Este artigo descreve uma perda de imunidade ao sarampo, caxumba e rubéola que ocorre com o decorrer do tempo após a vacinação MMR, permitindo infecções subclínicas (assintomáticas) que poderiam espalhar as três doenças para outras pessoas.

173

- Morfin F, Beguin A, et al. **Detecção da vacina contra o sarampo na garganta de uma criança vacinada.** *Vaccine* , 22 de fevereiro de 2002; 20 (11-12): 1541-43.

> *"No caso apresentado aqui, o vírus da vacina foi isolado na garganta, mostrando que a injeção subcutânea de uma cepa atenuada do sarampo pode resultar na excreção respiratória desse vírus."*

- O vírus da vacina contra o sarampo é excretado pela garganta e apenas a genotipagem molecular pode
distinguir entre doença do tipo selvagem e doença relacionada à vacina .

175

A vacina MMR pode estar associada ao cérebro autoimunidade e autismo

"Mais de 90% dos soros autistas positivos para anticorpos MMR também foram positivos para autoanticorpos MBP, sugerindo uma forte associação entre MMR e autoimunidade do sistema nervoso central no autismo. Decorrente dessa evidência, sugerimos que uma resposta inadequada de anticorpos ao MMR, especificamente o componente do sarampo, pode estar relacionada à patogênese do autismo. "

Singh VK, Lin SX, et al. **Anticorpos anormais contra sarampo-caxumba-rubéola e autoimunidade do SNC em crianças com autismo.** *J Biomed Sci* 2002 julho-agosto; 9 (4): 359-64.

- Muitas crianças autistas têm níveis elevados de anticorpos contra o vírus do sarampo, mas não contra outros vírus.
- Este estudo analisou anticorpos MMR e autoanticorpos de proteína básica de mielina cerebral (MBP) no sangue de 125 crianças autistas e 92 crianças não autistas (o grupo de controle).
- Anticorpos MMR foram encontrados em 60% - e autoanticorpos MBP em 56% - das crianças autistas. Nenhum foi detectado no grupo controle.
- Uma resposta anormal de anticorpos à vacinação MMR pode estar associada ao autismo.
- Os autores deste estudo acreditam que um grande número de casos de autismo pode resultar de sintomas neurológicos devido a uma infecção atípica pelo vírus do sarampo após a vacinação MMR.

Este estudo fornece evidências de uma associação entre a vacinação MMR (especialmente o componente do sarampo), a autoimunidade do sistema nervoso central e o início do autismo.

As vacinas são administradas a pessoas saudáveis, principalmente crianças, portanto a segurança da vacina deve ser virtualmente absoluta.

176

MMR e outras vacinas feitas com células fetais humanas

pode estar relacionado com o aumento de casos de autismo

"O aumento da prevalência do transtorno autista está diretamente relacionado às vacinas fabricadas com células fetais humanas."

Deisher TA, Doan NV, et al. **Impacto de fatores ambientais na prevalência de transtorno autista após 1979.** *J Public Health Epidemiol* 2014 Set; 6 (9): 271-86.

Algumas vacinas são fabricadas com linhagens de células fetais humanas. Fragmentos de DNA fetal humano podem induzir reações autoimunes. Fragmentos de DNA e retrovírus podem provocar mutações genéticas.

Este estudo foi desenhado para investigar se contaminantes fetais e retrovirais humanos em vacinas infantis estão ligados ao autismo.

Este grande estudo de coorte incluiu todas as crianças nascidas após 1969 nos EUA, Austrália Ocidental, Reino Unido e Dinamarca com registros de vacinação disponíveis publicamente e que posteriormente desenvolveram um diagnóstico de transtorno autista.

Pontos de mudança de ano de nascimento - datas em que ocorreu um aumento substancial na incidência de autismo

- correspondeu à introdução de vacinas fabricadas com células fetais humanas: MMR, varicela e hepatite A.

Houve associações altamente significativas entre o número de crianças vacinadas contra a varicela ($r^2 = 0,88$) e hepatite A ($r^2 = 0,68$) - que foram fabricadas com linhagens de células humanas contendo DNA fetal e contaminantes retrovirais - e o número de crianças com diagnóstico de transtorno autista.

O número crescente de vacinas feitas com linhagens de células fetais humanas está expondo bebês e crianças ao DNA humano e a contaminantes retrovirais que estão associados ao aumento dos casos de autismo.

O aumento da idade do pai da criança e as revisões do *Manual de Diagnóstico e Estatística (DSM)* da Associação Psiquiátrica Americana não são os principais gatilhos para o aumento da prevalência do autismo.

MMR contém fragmentos de DNA fetal humano que podem ser associado ao autismo e mutações genéticas

"Este estudo é um dos primeiros estudos laboratoriais e ecológicos conduzidos que examinou a relação entre vacinas fabricadas de linhagem de células fetais humanas, danos ao DNA celular e a epidemia mundial de autismo."

Deisher TA, Doan NV, et al. **Relação epidemiológica e molecular entre a fabricação de vacinas e a prevalência de transtornos do espectro do autismo.** *Issues Law Med* 2015 Spring; 30 (1): 47-70.

- Este estudo utilizou métodos estatísticos, procedimentos laboratoriais, biologia molecular e análise genômica para avaliar as ramificações de saúde pública de inocular crianças com vacinas que contêm resíduos de DNA fetal humano.
- Algumas vacinas, como MMR e hepatite A, são feitas com linhagens de células fetais humanas que criam produtos finais contendo fragmentos de DNA fetal humano residual e contaminantes retrovirais HERV-K que podem causar reações autoimunes e mutagênese de inserção.
- O DNA residual pode ser entregue ao núcleo de uma célula. O potencial do DNA exógeno para entrar no núcleo de uma célula e se integrar ao seu genoma é um processo biológico bem estabelecido .
- Os fragmentos de DNA fetal nas vacinas MMR e hepatite A são significativamente maiores do que o limite de DNA residual estabelecido pelas diretrizes da FDA.

Os dados ecológicos indicam uma ligação potencial entre as vacinas fabricadas com DNA fetal humano e a epidemia de autismo.

Na Noruega, Suécia e Reino Unido, há uma associação entre as taxas reduzidas de vacinação MMR e a menor prevalência de transtornos do espectro do autismo.

As vacinas podem ser fabricadas em linhagens celulares de origem animal ou vegetal , evitando os perigos do DNA humano residual e de contaminantes retrovirais.

Visitas ao pronto-socorro são significativamente mais comuns em crianças que foram vacinadas recentemente contra MMR

> *"Existem riscos significativamente elevados de visitas principalmente ao pronto-socorro aproximadamente uma a duas semanas após a vacinação de 12 e 18 meses ."*

Wilson K., Hawken S, et al. **Eventos adversos após vacinações de 12 e 18 meses: a análise de série de casos autocontrolada com base na população .** *PLoS ONE* 2011; 6 (12): e27897.

- Este estudo analisou os registros de saúde de 413.957 crianças para determinar o risco de eventos adversos graves aos 12 e 18 meses de idade após o recebimento das vacinas recomendadas.
- A incidência de visitas a serviços de emergência (ER) ou internações hospitalares 1 a 17 dias após a vacinação (o período de risco) foi comparada com a incidência de 20 a 28 dias após a vacinação (o período de controle).
- As crianças eram significativamente mais propensas a serem levadas às pressas para um pronto-socorro ou internadas em um hospital durante os períodos de risco após a vacinação aos 12 meses (incidência relativa, RI = 2,04 no dia 9) e 18 meses (RI = 1,34 no dia 12) do que durante o períodos de controle.
- Para cada 100.000 crianças vacinadas aos 12 meses de idade, 598 crianças adicionais tiveram uma ou mais visitas de ER (1 criança para cada 167 vacinadas).
- Visitas ER durante o período de risco eram mais propensas a exigir ajuda médica para várias condições em comparação com visitas ER durante os períodos de controle.
- As crianças foram excluídas da análise se receberam uma segunda vacinação durante o período de observação (0 a 28 dias após a primeira vacinação) ou se morreram.
- Embora o número de visitas ao pronto-socorro ou internações hospitalares nos dias anteriores à vacinação tenha sido muito menor do que durante os períodos de risco ou controle após a vacinação, nenhuma análise estatística foi publicada.

179.

As crianças pequenas têm um risco aumentado de necessitar de cuidados de emergência após a MMR; As meninas correm um risco ainda maior

"Nossos resultados sugerem que as meninas podem ter uma reatogenicidade aumentada à vacina MMR."

Wilson K., Ducharme R., et al. **Aumento de visitas ao pronto-socorro ou internações hospitalares em mulheres após a vacinação MMR de 12 meses , mas nenhuma diferença após as vacinações administradas em um idade mais jovem.** *Vaccine* 2014, 26 de fevereiro; 32 (10): 1153-59.

- Este estudo analisou os prontuários de 548.422 crianças para determinar se o sexo da criança influencia na incidência de atendimentos de emergência (PS) e / ou internações hospitalares após vacinação infantil.
- Crianças do sexo masculino e feminino com 12 meses de idade tinham 35% mais probabilidade de necessitar de cuidados de emergência 4 a 12 dias após receber MMR (o período de risco) do que 20 a 28 dias após a vacinação (o período de controle).
- Embora homens e mulheres tenham um risco significativamente maior de visitas ao pronto-socorro e / ou hospitalizações 4 a 12 dias após suas vacinações MMR de 12 meses em comparação com o período de controle (incidência relativa, IR = 1,35), as mulheres tiveram um risco ainda maior (incidência relativa razão, RIR = 1,08).
- Para cada 100.000 crianças vacinadas aos 12 meses de idade, podem ser esperados 192 eventos adversos adicionais / visitas ao pronto-socorro em mulheres, em comparação com homens.

Para homens e mulheres, os principais motivos para visitas ao pronto-socorro e / ou internações hospitalares após as vacinações de 12 meses foram otite média (infecção / inflamação do ouvido), infecção aguda do trato respiratório superior, infecção viral e gastroenterite não infecciosa e colite.

Algumas razões possíveis pelas quais as mulheres têm um risco maior do que os homens de eventos adversos após a vacinação MMR incluem: a) menor peso ao nascer, b) menos anticorpos maternos contra o sarampo, c) maior deficiência de vitamina A ed) diferenças fisiológicas gerais.

Varicela e herpes zoster

A varicela, ou varicela, é uma doença contagiosa causada pelo vírus varicela-zóster . Antes de uma vacina contra a catapora ser introduzida, os médicos recomendavam expor as crianças à doença porque ela geralmente é benigna na infância e as taxas de complicações aumentam quando é contraída por adolescentes ou adultos. Herpes zoster, ou herpes zoster, é uma reativação do vírus da varicela. Quando as pessoas recuperam a saúde após contrair a varicela, o vírus permanece latente no corpo. Mais tarde, quando a imunidade enfraquece, o vírus pode se tornar ativo novamente como herpes zoster, causando um grupo doloroso de bolhas e neuralgia pós-herpética - dor nervosa severa e debilitante que pode persistir por semanas, meses ou anos.

O primeiro estudo neste capítulo descobriu que um surto de catapora na infância protege significativamente contra doenças coronárias na idade adulta. Cada doença contagiosa adicional contraída durante a infância, como sarampo, caxumba ou rubéola, aumentou o efeito protetor contra eventos coronários agudos em 14%. Outros estudos fornecem fortes evidências de que a imunidade contra o herpes zoster é reforçada por exposições periódicas ao vírus da varicela circulante. Na era pré-vacina, os encontros frequentes com casos de varicela aumentavam a proteção dos anticorpos contra o herpes zoster. No entanto, os programas nacionais de vacinação contra a catapora reduziram os casos da doença, o que restringiu as oportunidades de reforçar a imunidade e aumentou as taxas de incidência de herpes-zóster. Os programas de vacinação contra a varicela reduziram os casos de varicela, mas aumentaram os casos de herpes zoster. Os custos médicos, a dor e o sofrimento associados ao herpes geralmente são muito maiores do que a varicela. Para resolver esse problema, foi introduzida uma vacina contra herpes zoster.

Estudos também mostram que a vacina contra catapora está se tornando menos eficaz à medida que mais pessoas são vacinadas, exigindo a adição de doses de reforço, que não são nem custo-efetivas nem tão protetoras quanto o reforço imunológico que ocorria naturalmente na comunidade durante a era pré-vacina . Algumas crianças vacinadas contra a varicela ainda contraem a doença. As crianças vacinadas contra a varicela também estão contraindo herpes. Algumas crianças vacinadas estão desenvolvendo herpes do vírus da vacina, enquanto outras o estão contra a cepa selvagem (natural) da varicela. Além disso, as vacinas contra varicela e herpes-zóster estão associadas a reações adversas graves. Por exemplo, de acordo com o fabricante da vacina contra herpes zóster, insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar ocorreram com mais freqüência em receptores da vacina contra herpes zoster em comparação com aqueles que receberam um placebo. Um estudo recente realizado por Lai e Yew descobriu que a vacina do herpes aumenta significativamente o risco de desenvolver artrite.

180

A varicela durante a infância protege contra doença coronariana, como angina de peito e coração ataques

"As doenças contagiosas infantis tinham um efeito protetor contra as doenças coronárias. O risco de eventos coronários agudos diminuiu significativamente com o aumento do número de doenças contagiosas infantis. "

Pesonen E, Andsberg E, et al. **Papel duplo das infecções como fatores de risco para doenças coronárias.** *Atherosclerosis* Jun 2007; 192 (2): 370-75.

- A "hipótese da higiene" sugere que a exposição a infecções na infância pode ser importante para o desenvolvimento normal do sistema imunológico.
- Este estudo comparou 335 pacientes adultos que sofrem de angina pectoris instável e infarto do miocárdio (ataque cardíaco) com 355 controles para examinar se uma história de doenças contagiosas na infância pode afetar o risco de eventos coronários agudos.
- Adultos que contraíram varicela quando crianças foram significativamente protegidos contra eventos coronários agudos (odds ratio, OR = 0,67).

Cada doença contagiosa adicional contraída durante a infância, como sarampo, caxumba ou rubéola, aumentou o efeito protetor contra eventos coronários agudos em 14%.

Este estudo também descobriu que infecções por enterovírus, vírus herpes simplex e *Chlamydia pneumoniae* aumentam o risco de doença cardíaca coronária.

181.

O programa universal de vacinação contra catapora não é nem eficaz nem econômico e causou um aumento dramático no número de telhas

"Em vez de eliminar a varicela em crianças como prometido, a vacinação de rotina contra a varicela se mostrou extremamente cara e criou ciclos contínuos de tratamento e doença".

Goldman GS, King PG. **Revisão do programa de vacinação universal contra varicela dos Estados Unidos: taxas de incidência de herpes zoster, custo-benefício e eficácia da vacina com base principalmente nos dados do Antelope Valley Varicella Active Surveillance Project.** *Vaccine* 2013
25 de março; 31 (13): 1680-94.

- Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) patrocinaram e promoveram estudos que mostraram resultados positivos da vacinação contra a varicela, mas se opuseram - e tentaram bloquear - a publicação de descobertas que eram críticas ao programa de vacinação contra a varicela.
- O CDC publicou e promoveu estudos sobre a incidência de herpes zoster (zona) que apresentavam sérias limitações metodológicas.
- Os eventos adversos graves após a vacinação contra a varicela contribuem para compensar os benefícios da vacinação contra a varicela.
- À medida que as taxas de vacinação contra varicela aumentam, a vacina se torna menos eficaz contra a varicela e os casos de herpes zoster aumentam. Isso se deve a uma redução nas oportunidades de aumentos naturais da imunidade (aumentos exógenos) que ocorrem com a exposição a pessoas que estão eliminando o vírus natural ou selvagem da varicela.

As análises de custo-benefício da vacinação contra varicela que foram usadas para justificar o início de um programa nacional de vacinação desconsideraram a importância de a) reforço exógeno, b) morbidade de reações adversas graves à vacinação contra varicela, ec) morbidade de casos crescentes de herpes zóster entre adultos.

O programa de vacinação contra varicela não se mostrou eficaz nem custo-efetivo.

O programa de vacinação contra catapora não é eficaz nem custo-benefício

"Sob a vacinação universal contra a varicela, houve um declínio induzido pela vacina no reforço exógeno. Estimamos que a vacinação universal contra a varicela tenha o impacto de mais 14,6 milhões de casos de herpes-zóster entre adultos com menos de 50 anos durante um período de 50 anos com um custo substancial de 4,1 bilhões de dólares americanos ou 80 milhões de dólares americanos anualmente. "

Goldman GS. **Análise de custo-benefício da vacinação universal contra varicela nos Estados Unidos, levando em consideração a epidemiologia herpes-zóster intimamente relacionada .** *Vaccine* , 9 de maio de 2005; 23 (25): 3349-55

Os estudos que concluem que o programa de vacinação contra varicela é custo-efetivo não levam em consideração seu efeito adverso na incidência de herpes-zóster.

183.

Goldman GS. **O caso contra a vacinação universal contra a varicela.** *Int J Toxicol* setembro-outubro de 2006 ; 25 (5): 313-17.

"A literatura científica sobre a segurança da vacina contra a varicela e sua análise de custo-benefício associada frequentemente relatam avaliações otimistas baseadas em suposições ideais. Resultados deletérios e seus custos associados devem ser incluídos ao fazer uma avaliação cautelosa do programa universal de vacinação contra varicela. "

184

Goldman GS, King PG. **Vacinação para prevenir a varicela: a resposta de Goldman e King à interpretação de Myers dos dados do Projeto de Vigilância Ativa da Varicela.** *Hum Exp Toxicol* agosto de 2014; 33 (8): 886-93.

"Quando os custos da dose de reforço para a varicela e as recorrências de herpes zoster estão incluídos, o programa de vacinação universal não é nem eficaz nem eficaz em termos de custos ".

185

A vacinação de crianças contra a catapora aumenta a risco de herpes zoster em adolescentes e adultos

> *"Pudemos observar o aumento da incidência de herpes zóster (zona), enquanto a incidência de infecção por varicela (catapora) estava diminuindo."*

Wu PY, Wu HD, et al. **A vacinação contra varicela altera as tendências cronológicas do herpes zoster e da varicela.** *PloS One*, 30 de outubro de 2013; 8 (10): e77709.

- Historicamente, o vírus da varicela causava varicela principalmente em crianças e depois permanecia latente por muitos anos até que a imunidade celular diminuísse. O vírus seria então reativado como herpes zoster na idade adulta.
- Este estudo analisou os pedidos de seguro saúde de 1 milhão de pessoas em Taiwan para determinar as tendências nos casos de varicela e herpes zoster antes e depois da introdução de um programa nacional de vacinação contra a varicela.
- À medida que mais e mais crianças eram vacinadas contra a varicela - e o vírus da varicela não circulava mais amplamente pela sociedade -, a incidência de herpes zoster aumentava.
- Depois que as crianças foram vacinadas contra a varicela, os casos de herpes aumentaram em adolescentes e adultos.
- Quando os adultos têm contato regular com crianças infectadas com varicela, eles experimentam aumentos exógenos em sua imunidade, o que diminui a probabilidade de desenvolver herpes zoster.
- Os programas nacionais de vacinação contra a varicela diminuem a quantidade de vírus da varicela que circula no meio ambiente, limitando as oportunidades de reforçar a imunidade e aumentando a incidência de herpes zoster.
- O herpes zoster tende a afetar mais as mulheres do que os homens.

186.

A exposição de adultos a crianças com catapora protege

contra telhas

"Os resultados deste estudo sugerem que a vacinação de crianças contra a varicela pode levar a um período prolongado de aumento da incidência de zóster entre adultos não vacinados, como resultado de menos exposições exógenas ao vírus varicela-zóster ."

Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. **Contatos com varicela ou com crianças e proteção contra herpes zoster em adultos: um estudo caso-controle .** *Lancet* , 31 de agosto de 2002; 360 (9334): 678-82.

- O herpes zoster (zona) ocorre frequentemente em adultos mais velhos. As complicações incluem morbidade substancial e dor intensa (neuralgia pós-herpética).
- Os adultos que tiveram varicela quando crianças podem adquirir imunidade contra o herpes-zoster ao entrarem em contato com crianças infectadas com o vírus da varicela. Por outro lado, os programas de vacinação infantil que reduzem a varicela podem aumentar a incidência de herpes zoster em adultos.
- Este estudo foi elaborado para testar a teoria de que o contato próximo com crianças doentes ou com o vírus da varicela oferece proteção contra o herpes zoster.
- Os adultos que tiveram muitos contatos sociais com crianças em grupos e contato frequente com crianças doentes foram protegidos contra o herpes.
- Adultos que tiveram 5 ou mais contatos com pessoas sabidamente infectadas com varicela foram significativamente protegidos contra herpes zoster em comparação com adultos sem esses contatos (odds ratio, OR = 0,29).

O trabalho de cuidado infantil com duração de mais de 5 anos forneceu proteção significativa contra herpes (OR = 0,06). O contato com algumas crianças que moram na casa também conferiu forte proteção contra telhas (OR = 0,34).

O contato com muitas crianças saudáveis ou casos de herpes não era protetor.

Este estudo confirmou que a exposição exógena regular à varicela protege os adultos (que foram previamente infectados com varicela) contra o herpes zoster.

187.

O programa de vacina contra varicela diminuiu os casos de varicela, mas aumentou os casos de herpes zoster e diminuiu a idade da infecção

"À medida que a cobertura da vacina contra varicela em crianças aumentou, a incidência de varicela diminuiu e a ocorrência de herpes zoster aumentou".

Yih WK, Brooks DR, et al. **A incidência de varicela e herpes zoster em Massachusetts medida pelo Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) durante um período de aumento da cobertura da vacina contra varicela, 1998-2003.** *BMC Public Health* 2005, 16 de junho; 5: 68.

- Este estudo investigou o impacto da vacinação contra a varicela em Massachusetts na epidemiologia da varicela e herpes zoster.
- Entre 1998 e 2003, a cobertura vacinal contra catapora entre crianças de 19 a 35 meses de idade aumentou de 48% para 89%. Durante este período, os casos de varicela em todas as faixas etárias diminuíram 79%.

Entre 1999 e 2003, a taxa de vacinação contra varicela entre crianças de 19 a 35 meses de idade aumentou de 66% para 89%. Os casos de herpes zoster em todas as faixas etárias (incluindo idosos) aumentaram 90%, uma tendência altamente significativa. Os casos de herpes zoster na faixa etária de 25 a 44 anos aumentaram significativamente em 161%.

188

Davies EC, Langston DP, et al. **Herpes zoster oftálmico: idade em declínio na apresentação.** *Br J Ophthalmol* 2015 15 de julho. [Epub ahead of print.]

"Nosso estudo sugere que a vacinação contra varicela em crianças continua sendo uma possível explicação para o aumento do número de casos e redução da idade média de pacientes recém-diagnosticados [herpes zoster oftálmico]."

Este estudo investigou 913 pacientes em um hospital dos EUA com diagnóstico de herpes zoster oftálmico (HZO), herpes zoster severo e dolorido do olho. O número de casos neste

hospital aumentou de 71 em 2007 para 195 em 2013. A idade média dos pacientes com HZO diminuiu significativamente durante este mesmo

período.

189.

O "sucesso" do programa de vacinação infantil contra a catapora está causando um aumento de herpes zoster em adultos

"Uma vacina 100% eficaz contra a catapora dada a crianças de 1 ano causaria um pico de aumento de 1,75 vezes no herpes zoster 31 anos após

a implementação. Prevê-se que este aumento ocorra principalmente em grupos de idades mais jovens do que atualmente se supõe.

Ogunjimi B, Willem L, et al. **Integração da transmissão entre hospedeiros e imunidade dentro do hospedeiro para analisar o impacto da vacinação contra varicela no zóster.** *Elife* 2015, 11 de julho; 4: e07116.

Os pesquisadores desenvolveram um modelo matemático para simular os efeitos da vacinação contra varicela no aumento líquido da incidência de herpes zóster.

190

Jardine A, Conaty SJ, et al. **Herpes zoster na Austrália: evidência de aumento na incidência em adultos atribuíveis à imunização contra varicela?** *Epidemiol Infect* 2011, maio; 139 (5): 658-65.

Os casos de herpes zoster aumentaram entre 2% e 6% ao ano em adultos australianos após um programa nacional de vacinação contra varicela para crianças.

191.

Goldman GS. **Vacinação universal contra varicela: tendências de eficácia e efeito no herpes zoster.** *Int J Toxicol* 2005 julho-agosto; 24 (4): 205-13.

A vacina contra catapora está se tornando menos eficaz à medida que mais pessoas são vacinadas, necessitando da adição de doses de reforço, que não são nem custo-efetivas nem tão protetoras quanto o reforço imunológico que ocorreu naturalmente na comunidade durante a era pré-vacina.

O “sucesso” da vacina contra varicela em reduzir os casos da doença está causando aumento

casos de herpes zoster.

As taxas de hospitalização devido a casos graves de herpes zoster e despesas hospitalares anuais para os cuidados necessários aumentaram significativamente após a introdução da vacina contra varicela

"A redução nas hospitalizações e nas taxas de alta hospitalar relacionada à varicela foi menor do que o aumento nas hospitalizações e nas taxas de alta hospitalar relacionada ao herpes -zóster ".

Patel MS, Gebremariam A, Davis MM. **Hospitalizações relacionadas ao herpes zoster e despesas antes e depois da introdução da vacina contra varicela nos Estados Unidos.** *Infect Control Hosp Epidemiol,* dezembro de 2008; 29 (12): 1157-63.

- A vacina contra varicela contra a varicela foi introduzida e recomendada para crianças nos Estados Unidos em 1995.
- Este estudo foi desenhado para determinar as taxas de hospitalização devido a casos graves de herpes zóster (conforme medido por altas hospitalares relacionadas ao herpes zóster) de 1993 a 2004, ou seja, antes e depois da vacinação contra a varicela ser introduzida e promovida nos Estados Unidos.
- Este estudo também mediu as despesas hospitalares médias anuais para companhias de seguro saúde para hospitalizações relacionadas ao herpes -zóster .
- As taxas de herpes zoster ajustadas à população não mudaram significativamente de 1993 (antes da introdução da vacina contra a catapora) até 2000 (os primeiros anos após a introdução da vacina contra a catapora).
- Em 2001, as taxas de hospitalização por herpes zóster começaram a aumentar e em 2004 eram significativamente mais altas do que qualquer uma das taxas durante os anos anteriores.
- Em 2004, as despesas hospitalares com hospitalizações devido ao herpes zoster aumentaram em mais de $ 700 milhões anualmente.
- Adultos de 60 anos ou mais foram responsáveis por 74% das despesas hospitalares relacionadas ao herpes -zóster em 2004.

193.

Os cientistas sabiam que a vacinação de crianças contra a varicela causaria uma epidemia de herpes zoster em adultos

"A vacinação em massa contra a varicela deve causar uma grande epidemia de herpes-zóster, afetando mais de 50% das pessoas com idade entre 10-44 anos no momento da introdução da vacinação."

Brisson M., Gay NJ, et al. **A exposição à varicela aumenta a imunidade ao herpes-zóster: implicações para a vacinação em massa contra a varicela.** *Vaccine* , 7 de junho de 2002; 20 (19-20): 2500-7

- Este estudo descobriu que quando os adultos são expostos a crianças com varicela, eles ganham imunidade protetora contra o herpes. Espera-se que esse aumento na imunidade mediada por células dure cerca de 20 anos.

  Eliminar a varicela em um país do tamanho dos Estados Unidos pode causar 21 milhões de novos casos de herpes zoster, resultando em 5.000 mortes.

194.

Edmunds WJ, Brisson M, et al. **Vacinação contra varicela: uma faca de dois gumes ?** *Commun Dis Public Health* 2002 set; 5 (3): 185-86.

"A impressionante redução na incidência de varicela observada nos Estados Unidos pode ser uma faca de dois gumes , prenunciando um aumento correspondentemente grande no zóster nas próximas décadas, a menos que outras medidas sejam tomadas para prevenir isso."

Quanto mais bem-sucedida uma campanha de vacinação contra a catapora na redução dos casos da doença, maior será o aumento dos casos de herpes-zóster.

Após um programa de vacinação infantil contra varicela, uma epidemia de herpes zoster em adultos deve durar de 30 a 50 anos.

A morbidade associada a cada caso de herpes zoster é 10 vezes pior do que para cada caso de

catapora. Isso terá "consequências graves para a saúde pública, anulando o benefício da redução da incidência da varicela".

195.

Não é ético aumentar os casos de herpes zoster em adultos e idosos reduzindo os casos de varicela em crianças

"A introdução de um programa de vacinação pode melhorar a saúde de um grupo populacional (crianças) em detrimento de outro (adultos e idosos)."

Luyten J, Ogunjimi B, **vacinação do vírus** Beutels P. **Varicella-zoster sob a hipótese de reforço exógeno: Duas perspectivas éticas.** *Vaccine* 2014, 25 de outubro; 32 (52): 7175-78.

Este artigo considera o dilema ético da vacinação de crianças para prevenir a varicela, o que diminui as oportunidades de aumentos exógenos da imunidade, essenciais para proteger adultos e idosos do herpes.

196.

Kelly HA, Grant KA, et al. **A redução da varicela e o aumento da incidência de herpes zóster em um serviço de assistência médica sentinela em um cenário de cobertura crescente da vacina contra a varicela em Victoria, Austrália, 1998 a 2012.** *Euro Surveill* 2014 16 de outubro; 19 (41): pii = 20926.

"De 1998 a 2012, o risco de incidência de varicela padronizado por idade , estimado a partir de consultas médicas [pelo Serviço Nacional de Médico Domiciliar], caiu pela metade, enquanto o risco de incidência padronizado por idade de zóster quase dobrou. Ambas as mudanças foram estatisticamente significativas. "

Este estudo analisou o efeito de um programa nacional de vacinação contra a varicela infantil na incidência de varicela e herpes zoster (zona).

Embora os casos de varicela tenham diminuído significativamente depois que as autoridades de saúde em Victoria, Austrália, introduziram um programa nacional de vacinação contra varicela na infância, os casos de herpes aumentaram significativamente.

A taxa de incidência de herpes zoster em Victoria, Austrália, dobrou em pessoas com menos de 50 anos de idade e triplicou em adultos de 50 a 59 anos de idade poucos anos após a introdução de um programa nacional de vacinação contra varicela infantil.

197.

Crianças vacinadas contra a catapora estão pegando telhas do vírus na vacina

"A vacinação contra varicela de crianças diminuiu a incidência da doença varicela, mas introduziu a ocorrência de herpes-zóster do vírus do tipo vacinal".

Chun C, Weinmann S, et al. **Características laboratoriais da suspeita de herpes zoster em crianças vacinadas.** *Pediatr Infect Dis J* agosto de 2011; 30 (8): 719-21.

Cientistas confirmaram laboratorialmente que algumas crianças vacinadas estão desenvolvendo herpes do vírus da vacina.

198.

Weinmann S, Chun C, et al. **Incidência e características clínicas do herpes zoster em crianças na era da vacina contra varicela, 2005-2009.** *J Infect Dis* 2013, 1 de dezembro; 208 (11): 1859-68.

- *"O herpes zoster da cepa vacinal pode ocorrer após a vacinação contra a varicela."*

As crianças vacinadas contra a varicela para protegê-las da varicela estão contraindo herpes zoster (zona).

Algumas das crianças vacinadas estão pegando herpes-zóster da cepa selvagem (natural) da varicela. Outras crianças vacinadas estão desenvolvendo herpes zóster da cepa vacinal do vírus da varicela.

A cepa vacinal e a cepa selvagem da varicela podem estar em processo de recombinação genética para causar alguns casos de herpes-zóster confirmados em laboratório em crianças vacinadas contra a varicela.

199.

A vacina contra catapora na Coreia do Sul é relativamente ineficaz e está causando um aumento de

casos da doença

"A alta absorção da vacina, a falta de mudança de idade na incidência de pico e a alta proporção de doença de ruptura, com quase nenhuma melhora na apresentação da doença entre os pacientes vacinados, sugerem fortemente que a vacinação contra a varicela não foi eficaz na prevenção da varicela no sul Coréia."

Oh SH, Choi EH, et al. **Vacinação contra varicela e varicela na Coréia do Sul.** *Clin Vaccine Immunol,* maio de 2014 (21 (5): 762-68.

- As autoridades de saúde realizaram um baseado em casos de estudo, um caso-controle estudo, e um estudo de imunogenicidade e segurança para avaliar o efeito da vacinação contra varicela na Coreia do Sul.
- Apesar de uma taxa de vacinação contra varicela de 97% em 2011, o número de casos de varicela relatados aos Centros Coreanos de Controle e Prevenção de Doenças (KCDC) disparou de 22,6 casos por 100.000 habitantes em 2006 para 71,6 casos por 100.000 habitantes em 2011.
- O estudo de caso-controle fornece evidências de que a vacina contra varicela é relativamente ineficaz na Coreia do Sul.

Uma alta proporção de crianças vacinadas contra a varicela ainda contraiu a doença. O tempo médio desde a vacinação contra varicela aos 13 meses de idade até o início da varicela foi de 3 anos.

Crianças vacinadas que contraíram varicela não apresentaram sintomas clínicos mais brandos do que crianças não vacinadas que contraíram a doença.

Reações adversas sistêmicas ocorreram em 12% das crianças vacinadas.

200

A vacina do herpes pode causar eventos adversos graves e sua eficácia a longo prazo é desconhecida

> "A duração da proteção além de 4 anos após a vacinação com Zostavax é desconhecida."

Merck & Co., Inc. **Zostavax® (vacina Zoster viva), informações de prescrição.** Aprovação inicial dos EUA: 2006; revisado em fevereiro de 2014.

- O fabricante da vacina do herpes zoster resumiu os estudos clínicos sobre segurança e eficácia que foram usados para licenciar sua vacina.
- Um subestudo do maior ensaio da vacina do herpes zoster descobriu que eventos adversos graves ocorreram com muito mais frequência em adultos que receberam a vacina do herpes em comparação com aqueles que receberam um placebo (RR = 1,53).
- Adultos de 80 anos ou mais que receberam a vacina contra herpes zoster tiveram eventos adversos graves em mais de duas vezes a taxa daqueles que não receberam a vacina (RR = 2,19).
- Eventos cardiovasculares graves, como insuficiência cardíaca congestiva e edema pulmonar, ocorreram com mais freqüência em receptores da vacina contra herpes zoster em comparação com aqueles que receberam um placebo. Infecções respiratórias e doenças de pele também foram mais comuns em recipientes de vacina.
- Depois que a vacina foi licenciada, reações adversas adicionais foram relatadas, incluindo herpes zoster associado à cepa da vacina, artralgia, mialgia e reações anafiláticas. A perda sensorial e o zóster oftálmico também foram mais comuns em adultos que contraíram herpes após terem recebido a vacina.
- A vacina é considerada 51% eficaz em adultos com 60 anos de idade ou mais. No entanto, os receptores da vacina foram acompanhados para o desenvolvimento de herpes zoster por apenas 31 dias, com uma mediana de apenas 3,1 anos.
- Em pessoas idosas com 80 anos de idade ou mais, a vacina do herpes zoster não conseguiu demonstrar que é estatisticamente mais eficaz do que um placebo.

201

A vacina do herpes aumenta significativamente o risco de desenvolver artrite, alopecia e outros eventos adversos graves

"Em comparação com os não expostos, os pacientes com vacinação com zóster tinham 2,2 e 2,7 vezes a chance de desenvolver artrite e alopecia, respectivamente."

Lai YC, Yew YW. **Eventos adversos autoimunes graves após a vacina contra herpes zoster: um estudo caso-controle de eventos adversos em um banco de dados nacional.** *J Drugs Dermatol* , 1 de julho de 2015; 14 (7): 681-84.

Este estudo utilizou o Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) para investigar se a vacina contra herpes zoster está associada a eventos adversos autoimunes graves.

Os pacientes que receberam a vacina contra herpes zoster tiveram mais de duas vezes mais chances de desenvolver artrite (OR = 2,2) ou alopecia (OR = 2,7) em comparação com um grupo de controle não vacinado.

202.

Fried, RE. **Herpes zoster.** *N Engl J Med* 13 de outubro de 2013; 369: 1765-66. [Carta.]

"Houve um aumento de 36% na taxa de eventos adversos graves associados à vacina contra herpes zoster em pessoas com 60 anos de idade ou mais [em comparação com um grupo de controle]. A eficácia e a segurança da vacina contra herpes zoster em idosos são questionáveis. "

Para pessoas com 80 anos de idade ou mais, a vacina contra herpes zóster não é eficaz na prevenção de herpes zóster ou neuralgia pós-herpética e mais do que duplica a taxa de eventos adversos graves.

203

Uma nova vacina contra herpes contém AS01 $_B$ - um adjuvante com efeitos de longo prazo desconhecidos

"A exacerbação ou o desencadeamento de doenças imunomediadas em pessoas suscetíveis é uma preocupação hipotética para vacinas contendo novos adjuvantes, como AS01 $_{B,}$ por causa de seus efeitos imunoestimulantes ."

Lal H, Cunningham AL, et al. **Eficácia de uma vacina de subunidade de herpes-zóster com adjuvante em idosos.** *NEJM* 2015, 28 de maio; 372: 2087-96.

- Um ensaio clínico de fase 3 de uma nova vacina contra herpes-zóster (chamada HZ / su) avaliou sua segurança e eficácia em adultos com 50 anos de idade ou mais.
- Reações vacinais em 7 dias ocorreram em 84% dos receptores da vacina.
- As reações adversas que impediram as atividades cotidianas normais ocorreram em 17% dos receptores da vacina em comparação com 3,2% no grupo do placebo.
- Reações sistêmicas, incluindo mialgia, fadiga, dor de cabeça, tremores, febre e sintomas gastrointestinais, ocorreram em 66% dos receptores da vacina.
- As reações sistêmicas que impediram as atividades normais do dia a dia foram mais frequentes após a segunda dose.
- Um novo adjuvante nesta vacina ($AS01_B$) tem efeitos de longo prazo desconhecidos e pode contribuir para algumas das reações adversas sistêmicas.
- A eficácia da vacina contra o herpes zoster foi de 97% em adultos com 50 anos de idade ou mais, com um seguimento médio de 3,2 anos.

Pólio, hepatite B e rotavírus

Os estudos neste capítulo fornecem evidências de riscos potenciais associados às vacinas contra poliomielite, hepatite B e rotavírus. Na Índia, uma campanha agressiva de vacinação contra pólio foi seguida por uma epidemia de " paralisia flácida aguda não-pólio " que é clinicamente indistinguível da paralisia da pólio, mas duas vezes mais mortal. Alguns estudos encontraram um risco aumentado de esclerose múltipla, artrite crônica e síndrome de Guillain-Barré (GBS) após a vacinação contra hepatite B. Descobertas em outros estudos indicam que a vacina contra rotavírus pode aumentar o risco de intussuscepção (dano intestinal com risco de vida) e doença de Kawasaki (uma doença autoimune grave).

Milhares de crianças ficaram paralisadas após uma poliomielite
campanha de vacinação

"Embora a Índia esteja livre da pólio há um ano, houve um grande aumento na paralisia flácida aguda não causada pela pólio . Em 2011, houve mais 47.500 novos casos de paralisia flácida aguda não causada pela pólio . Clinicamente indistinguível da paralisia da pólio, mas duas vezes mais mortal, a incidência de paralisia flácida aguda não-pólio foi diretamente proporcional às doses de pólio oral recebidas. "

Vashisht N, Programa Puliyel J. **Pólio: vamos declarar vitória e seguir em frente.** *Indian J Med Ética* 2012 Abr-Jun; 9 (2): 114-7.

- Este artigo investigou a ética médica de uma campanha de erradicação da pólio na Índia que custou mais de US $ 2,5 bilhões e foi seguida por um aumento exponencial nos casos de paralisia flácida aguda não-pólio .
- Em regiões onde as crianças são vacinadas várias vezes, a taxa de paralisia flácida aguda não causada pela pólio é até 35 vezes maior do que as normas internacionais.
- A taxa de paralisia flácida aguda não causada pela pólio em um determinado ano se correlaciona com as doses cumulativas da vacina oral contra a pólio recebida nos 3 anos anteriores.
- As crianças que sofrem de paralisia flácida aguda não causada pela pólio têm o dobro do risco de morrer em comparação com aquelas com uma infecção selvagem da poliomielite. (Mais de 43% dos casos tiveram paralisia residual após 60 dias ou morreram.)
- O aumento significativo da paralisia flácida aguda não causada pela pólio após a campanha agressiva de erradicação da pólio na Índia não foi investigado abertamente.
- Mudanças de cepas de entero-patógenos induzidas por vacinação excessiva com a vacina oral contra pólio podem ser um fator nas altas taxas de paralisia flácida aguda não-pólio .
- Não é possível extinguir a poliomielite porque a seqüência de seu genoma é conhecida e os cientistas podem ressuscitá-la a qualquer momento.
- A campanha de erradicação da pólio na Índia tem sido muito cara devido à quantidade de sofrimento humano e do ponto de vista monetário.

205.

A vacina contra hepatite B aumenta significativamente o risco de esclerose múltipla e outras doenças autoimunes graves doenças

"As chances de exposição ao vírus da hepatite B em adultos dependem em grande parte do estilo de vida. Os adultos devem tomar uma decisão de consentimento informado, pesando os riscos e benefícios das vacinas contra hepatite B, quanto a serem ou não imunizados. "

Geier DA, Geier MR. **Um estudo de caso-controle de eventos adversos autoimunes graves após a imunização contra hepatite B.** *Autoimmunity* 2005 Jun; 38 (4): 295-301.

- Este estudo calculou o risco de eventos adversos autoimunes graves relatados ao banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) após o recebimento da vacinação contra hepatite B, em comparação com um grupo de controle que recebeu uma vacina contra o tétano .

  Adultos que receberam a vacina contra hepatite B foram 5 vezes mais propensos do que o grupo controle a desenvolver esclerose múltipla (odds ratio, OR = 5,2).

  O grupo vacinado contra hepatite B também teve um risco significativamente aumentado de artrite reumatóide (OR = 18), neurite óptica (OR = 14), lúpus (OR = 9,1), alopecia (OR = 7,2), vasculite (OR = 2,6), e trombocitopenia (OR = 2,3).

206.

Le Houézec D. **Evolução da esclerose múltipla na França desde o início da vacinação contra hepatite B.** *Immunol Res* 2014 dez; 60 (2-3): 219-25.

"Os números na França mostram um sinal estatístico definitivo a favor de uma ligação causal entre a vacina contra hepatite B e esclerose múltipla."

Na França, os casos de esclerose múltipla aumentaram 65% nos anos após uma campanha nacional agressiva para aumentar as taxas de vacinação contra hepatite B. Este artigo encontrou uma correlação significativa entre o número de doses da vacina contra hepatite B administradas e o número de casos de esclerose múltipla 1-2 anos depois.

207.

A vacina contra hepatite B triplica o risco de desenvolver esclerose múltipla

"Esses achados são consistentes com a hipótese de que a imunização com a vacina recombinante contra hepatite B está associada a um risco aumentado de esclerose múltipla."

Hernán MA, Jick SS, et al. **Vacina recombinante contra hepatite B e o risco de esclerose múltipla: Um estudo prospectivo.** *Neurology,* 14 de setembro de 2004; 63 (5): 838-42.

- Alguns estudos anteriores que avaliaram uma ligação potencial entre a vacina contra hepatite B e um risco aumentado de esclerose múltipla tiveram limitações metodológicas significativas.
- Neste estudo, o General Practice Research Database (GPRD), contendo registros médicos abrangentes da prática clínica no Reino Unido, foi utilizado para comparar 163 pacientes com diagnóstico confirmado de esclerose múltipla com 1.604 controles selecionados aleatoriamente.
- Pacientes com esclerose múltipla tinham 3 vezes mais probabilidade de terem sido vacinados contra hepatite B nos 3 anos anteriores à data dos primeiros sintomas quando comparados aos controles que não foram vacinados (odds ratio, OR = 3,1).
- Não houve aumento do risco de esclerose múltipla associada às vacinações contra o tétano e influenza.

208

Mikaeloff Y, Caridade G, et al. **Vacina contra hepatite B e o risco de desmielinização inflamatória do SNC na infância.** *Neurology,* 10 de março de 2009; 72 (10): 873-80.

"A vacina Engerix B (hepatite B) parece aumentar este risco, particularmente para esclerose múltipla confirmada, a longo prazo."

- As crianças com diagnóstico confirmado de esclerose múltipla tinham uma probabilidade significativamente maior de terem recebido a marca Engerix B de vacina (OR = 2,77).

209.

As vacinas contra hepatite B e rubéola podem causar doenças crônicas

artrite

"Este estudo revelou que as vacinas contra rubéola e hepatite B para adultos foram estatisticamente associadas à artrite crônica que persistiu por pelo menos um ano."

Geier DA, Geier MR. **Um acompanhamento de um ano de artrite crônica após a vacinação contra rubéola e hepatite B com base na análise do banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos da Vacina (VAERS).** *Clin Exp Rheumatol* Nov-Dez 2002 ; 20 (6): 767-71.

- O banco de dados do Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) dos EUA foi analisado para qualquer associação entre as vacinas contra rubéola e hepatite B e artrite crônica.
- O risco de desenvolver artrite crônica foi significativamente maior em adultos que receberam a vacina contra rubéola (risco relativo, RR = 33) ou vacina contra hepatite B (RR = 6,1) em comparação com adultos que receberam uma vacina de controle do tétano.
- A artrite crônica ocorreu principalmente em mulheres aproximadamente 11 dias após a vacinação contra a rubéola e 16 dias após a vacinação contra a hepatite B.
- As reações à vacina contra a artrite crônica podem envolver processos autoimunes.

210.

Pope JE, Stevens A, et al. **O desenvolvimento de artrite reumatóide após hepatitis B vacination. recombinante** *J Rheumatol* 1998; 25 (9): 1687-93.

"A vacina recombinante contra hepatite B pode desencadear o desenvolvimento de artrite reumatóide em ... indivíduos geneticamente suscetíveis."

Os pesquisadores investigaram 11 pessoas que desenvolveram artrite reumatóide após a vacinação contra a hepatite B. Todos os casos tiveram artrite persistente por mais de 6 meses, e todos, exceto 2 casos, ainda apresentavam artrite inflamatória 4 anos depois.

211.

A síndrome de Guillain-Barré (uma doença neuromuscular que pode paralisar e matar) ocorre após a vacinação contra a hepatite B ou influenza

"Nossos resultados sugerem que outras vacinas além da vacina contra influenza podem estar associadas à síndrome de Guillain-Barré (GBS). O GBS relacionado à vacinação resulta em morte ou invalidez em um quinto dos indivíduos afetados ".

Souayah N., Nasar A., et al. **Síndrome de Guillain-Barré após vacinação nos Estados Unidos: dados dos Centros para Controle e Prevenção de Doenças / Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas da Food and Drug Administration (1990-2005).** *J Clin Neuromuscul Dis* 2009 Set;
11 (1): 1-6.

- A síndrome de Guillain-Barré (SGB) é uma doença imunológica que danifica as bainhas de mielina do sistema nervoso, causando fraqueza muscular e paralisia.
- Este estudo analisou o Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) para determinar as taxas e características de GBS nos Estados Unidos após receber as vacinas.
- Entre 1990 e 2005, houve 1000 casos de GBS relatados nos Estados Unidos após a vacinação.
- Em 77% dos casos, o início da GBS ocorreu dentro de 6 semanas após a vacinação.
- Em 20% dos casos, a SGB relacionada à vacina resultou em invalidez ou morte.
- Em 63% dos casos, a SGB ocorreu após a vacinação contra influenza, 9% dos casos ocorreram após a vacinação contra a hepatite B e 27% dos casos ocorreram após receber outras vacinas individuais ou combinações de vacinas.

212.

A vacina contra rotavírus pode aumentar o risco de danos intestinais com risco de vida e doença de Kawasaki

"O presente estudo associa significativamente a vacinação RotaTeq com eventos adversos de intussuscepção."

Geier DA, King PG, et al. **A relação temporal entre a imunização RotaTeq e os eventos adversos de intussuscepção no Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS).** *Med Sci Monit,* fevereiro de 2012; 18 (2): PH12-17.

- Este estudo analisou o Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS) para determinar se a vacina contra rotavírus está associada a um risco aumentado de intussuscepção (dano intestinal severo e doloroso que pode causar sangramento retal exigindo atenção médica imediata).
- Os eventos adversos que ocorreram após a vacinação contra o rotavírus foram significativamente mais propensos a serem classificados como graves, incapacitantes permanentes, requerendo hospitalização ou foram eventos adversos de intussuscepção com risco de vida quando comparados ao total de eventos adversos relatados ao VAERS.
- Os eventos adversos de início de intussuscepção foram significativamente mais prováveis de ocorrer 3 a 7 dias após a vacinação - um período biologicamente plausível - em comparação com outros períodos pós-vacinação (razão de risco, RR = 2,7).

213.

Geier DA, King PG, et al. **Eventos adversos da vacina RotaTeq e considerações sobre políticas.** *Med Sci Monit,* março de 2008; 14 (3): PH9-16.

"Essas observações… levantam sérias questões sobre o uso do RotaTeq nos Estados Unidos."

Pouco depois da introdução da vacina contra o rotavírus, 160 casos de intussuscepção e 11 casos de doença de Kawasaki (uma doença autoimune grave) foram notificados ao VAERS, um aumento significativo em relação aos anos anteriores.

Alergias

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que a) crianças que contraíram sarampo eram significativamente menos propensas a desenvolver alergias do que crianças sem histórico de infecção por sarampo, b) crianças que contraíram catapora eram significativamente menos propensas a desenvolver asma e alergias do que crianças que contraíram vacinados contra a varicela, c) crianças que nunca receberam a vacina MMR foram significativamente protegidas contra alergias ed) crianças vacinadas contra coqueluche foram significativamente mais prováveis do que crianças não vacinadas de serem diagnosticadas com asma, febre do feno e alergias alimentares.

214.

Crianças que contraem sarampo têm uma probabilidade significativamente menor de desenvolver alergias do que crianças vacinadas contra sarampo

> *“Nossos dados sugerem que a infecção por sarampo pode proteger contra doenças alérgicas em crianças”.*

Rosenlund H, Bergstrom A, et al. **Doença alérgica e sensibilização atópica em crianças em relação à vacinação contra o sarampo e infecção do sarampo.** *Pediatrics,* março de 2009; 123 (3): 771-78.

- Este estudo investigou os registros de saúde de mais de 10.000 crianças em cinco países europeus para determinar se contrair sarampo ou receber uma vacina contra o sarampo afeta o risco de desenvolver alergias.
- Crianças que contraíram sarampo eram significativamente menos propensas a desenvolver quaisquer sintomas alérgicos contra alérgenos inalantes ou alimentares comuns (odds ratio, OR = 0,64) ou de terem sido diagnosticadas com alergias por um médico (OR = 0,51) do que crianças que nunca contraíram sarampo.
- Crianças que foram vacinadas e nunca contraíram sarampo foram significativamente mais propensas a desenvolver rinoconjuntivite do que crianças que não foram vacinadas e nunca contraíram sarampo (OR = 1,70).

215

Shaheen SO, Aaby P, et al. **Sarampo e atopia na Guiné-Bissau.** *Lancet* , 29 de junho de 1996; 347 (9018): 1792-96.

Este estudo investigou 262 adultos jovens na África Ocidental para determinar se o sarampo protege contra a atopia (uma reação alérgica), definida por um teste cutâneo positivo para um ou mais dos 7 alérgenos.

Crianças com histórico de sarampo eram significativamente menos propensas a ter alergias do que crianças que foram vacinadas e não tinham histórico de sarampo (OR = 0,36).

216

Crianças com histórico de sarampo são significativamente menos propensos a desenvolver alergias do que crianças sem história do sarampo

“Os resultados deste estudo indicam que os achados de doenças alérgicas são menos frequentes em crianças com histórico de sarampo.”

Kucukosmanoglu E, Cetinkaya F, et al. **Freqüência de doenças alérgicas após o sarampo.** *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006 julho-agosto; 34 (4): 146-49.

- Este estudo investigou a frequência de doenças alérgicas em crianças após terem contraído sarampo, em comparação com crianças sem histórico de sarampo.
- Crianças que contraíram sarampo foram significativamente menos propensas a apresentar sensibilidade aos ácaros que provocam reações alérgicas ou a necessitar de tratamento de emergência para asma quando comparadas a crianças sem histórico de sarampo.

Crianças sem histórico de sarampo foram significativamente mais propensos do que crianças com histórico de sarampo a necessitar de corticosteroide inalatório (para o controle da asma).

217.

Kuyucu S, Saraçlar Y, et al. **Determinantes da sensibilização atópica em crianças em idade escolar: efeitos de eventos pré e pós-natais e atopia materna.** *Pediatr Allergy Immunol* fevereiro de 2004; 15 (1): 62-71.

Este estudo analisou 78 fatores de risco potenciais para 13 alérgenos em 1.144 crianças turcas. Uma história de sarampo foi considerada uma proteção significativa contra a sensibilidade aos ácaros.

218.

Crianças que contraem catapora têm uma probabilidade significativamente menor de desenvolver asma e alergias do que crianças vacinadas contra catapora

“A infecção por varicela-zóster de tipo selvagem até os 8 anos de idade demonstrou proteger contra a dermatite atópica e asma.”

Silverberg JI, Kleiman E, et al. **A varicela na infância está associada à diminuição dos distúrbios atópicos, IgE, sensibilização alérgica e subconjuntos de leucócitos.** *Pediatr Allergy Immunol* 2012 Fevereiro; 23 (1): 50-58.

- Este estudo foi desenhado para determinar se as infecções por varicela do tipo selvagem protegem contra doenças alérgicas.
- Cem crianças de até 8 anos de idade que contraíram varicela naturalmente (varicela do tipo selvagem) foram comparadas a 323 crianças selecionadas aleatoriamente que foram vacinadas contra a varicela.
- Crianças de até 8 anos de idade que contraíram varicela do tipo selvagem foram significativamente menos propensas do que crianças vacinadas a desenvolver asma (odds ratio, OR = 0,12), rinoconjuntivite alérgica (OR = 0,16) e dermatite atópica (OR = 0,57).
- Não houve associação com alergias alimentares.
- Crianças que contraíram varicela selvagem também diminuíram significativamente os níveis séricos de IgE total em comparação com crianças que foram vacinadas contra a varicela. (Os níveis de IgE sérica são elevados em pessoas com doenças alérgicas.)

  Em comparação com crianças vacinadas contra varicela, a infecção por varicela zoster do tipo selvagem diminuiu a sensibilização alérgica em 89% (OR = 0,11).

219.

Crianças que nunca receberam uma vacina MMR foram protegido contra alergias

"A prevalência de atopia é menor em crianças de famílias antroposóficas do que em crianças de outras famílias. Fatores de estilo de vida associados à antroposofia podem diminuir o risco de atopia na infância. "

Alm JS, Swartz J, et al. **Atopia em filhos de famílias com estilo de vida antroposófico.** *Lancet* , 1 de maio de 1999; 353 (9163): 1485-88.

Este estudo investigou a prevalência de atopia em filhos de famílias com estilo de vida antroposófico. (Atopia se refere a alergias. Um estilo de vida antroposófico evita vacinações e antibióticos.)

- Os cientistas compararam 295 crianças antroposóficas de 5 a 13 anos de idade com 380 controles de mesma idade .
- Crianças antroposóficas tiveram uma prevalência significativamente menor de alergias - menos asma brônquica, dermatite atópica e rinoconjuntivite alérgica - do que os controles (odds ratio, OR = 0,62).
- Crianças que nunca receberam a vacina MMR tiveram uma prevalência significativamente menor de alergias (OR = 0,67).

220

Flöistrup H, Swartz J, et al. **Doença alérgica e sensibilização em escolares de Steiner.** *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jan; 117 (1): 59-66.

"Crianças que receberam vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola mostraram um risco aumentado de rinoconjuntivite, enquanto a infecção de sarampo foi associada a um risco menor de eczema mediado por IgE ."

- Este estudo comparou 4.606 crianças antroposóficas de 5 a 13 anos de idade com 2.024 controles para determinar os fatores que reduzem o risco de alergias.
- As crianças que receberam a vacina MMR foram mais propensas a desenvolver rinoconjuntivite.
  A infecção natural do sarampo reduziu o risco de eczema.

221.

Várias crianças com pele alérgica sensível a alimentos doença teve uma clara melhora em seus sintomas após eles contraíram sarampo

"Cinco pacientes com dermatite atópica que eram sensíveis ao ovo de galinha foram observados antes e depois da infecção natural pelo vírus do sarampo. Dentro de 4 semanas após a infecção natural do vírus do sarampo, as lesões eczematosas melhoraram claramente em quatro dos cinco pacientes nos quais nenhum alimento ofensivo foi eliminado, nem medicamentos anti-alérgicos , esteróides sistêmicos e pomada esteróide administrados. "

Kondo N., Fukutomi O, et al. **Melhoria da dermatite atópica sensível a alimentos acompanhada por respostas reduzidas de linfócitos ao antígeno alimentar após o vírus natural do sarampo infecção** . *Clin Exp Allergy* Janeiro 1993; 23 (1): 44-50.

Crianças com alergias alimentares e dermatite atópica (erupções cutâneas secas, escamosas e com coceira) tiveram melhorias notáveis em seus sintomas após contraírem sarampo.

222.

Crianças que foram vacinadas contra coqueluche ou MMR

eram significativamente mais prováveis do que crianças não vacinadas de serem diagnosticadas com asma e eczema

"Neste estudo observacional analisando registros computadorizados de atenção primária, encontramos uma associação entre a vacinação MMR e DPPT e a incidência de asma e eczema ..."

McKeever TM, Lewis SA, et al. **Vacinação e doenças alérgicas: um estudo de coorte de nascimentos.** *Sou J Saúde Pública,* junho de 2004; 94 (6): 985-89.

- Este estudo examinou os registros de saúde de 29.238 crianças entre o nascimento e 11 anos de idade para determinar se DPPT (difteria, poliomielite, coqueluche e tétano) e vacinações MMR afetam a incidência de asma e eczema diagnosticados por médicos .
- Houve uma associação estatisticamente significativa muito forte entre a exposição a DPPT ou MMR e um risco aumentado de desenvolver asma e eczema. Essa ligação permaneceu forte mesmo depois que os autores ajustaram as diferenças na frequência com que crianças vacinadas e não vacinadas foram levadas ao médico.
- As crianças vacinadas com DPPT foram 14 vezes mais prováveis do que as crianças não vacinadas de serem diagnosticadas com asma (razão de risco, HR = 14) e 9 vezes mais prováveis de serem diagnosticadas com eczema (HR = 9,4).
- As crianças vacinadas com MMR tiveram 3,5 vezes mais probabilidade do que as crianças não vacinadas de serem diagnosticadas com asma (HR = 3,5) e 4,6 vezes mais probabilidade de serem diagnosticadas com eczema (HR = 4,6).
- Depois de estratificar as crianças em grupos de idades menores e ajustar para menos visitas ao médico por crianças não vacinadas - porque crianças com menos visitas ao médico têm menos oportunidades de serem diagnosticadas com alergias - os autores concluíram que a vacinação não é um fator de risco para doenças alérgicas.

As crianças que receberam a vacina contra coqueluche foram 2 a 5 vezes mais prováveis do que as crianças não vacinadas de serem diagnosticadas com asma

"A probabilidade de ter histórico de asma era duas vezes maior entre os indivíduos vacinados do que entre os não vacinados."

•

Hurwitz EL, Morgenstern H. **Efeitos da vacinação contra difteria-tétano-coqueluche ou tétano em alergias e sintomas respiratórios relacionados à alergia entre crianças e adolescentes em os Estados Unidos.** *J Manipulative Physiol Ther,* fevereiro de 2000; 23 (2): 81-90.

•

Este estudo examinou se há uma associação entre crianças que receberam uma vacina contra difteria-tétano-coqueluche ou tétano e alergias subsequentes e sintomas respiratórios relacionados à alergia .

As crianças vacinadas tiveram duas vezes mais probabilidade do que as crianças não vacinadas de serem diagnosticadas com asma e 63% mais chances de serem diagnosticadas com um sintoma respiratório relacionado à alergia nos últimos 12 meses.

•

224.

•

Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. **Vacinação contra coqueluche e asma: existe uma relação?** *JAMA* 1994; 272 (8): 592-93. [Carta.]

Os pesquisadores investigaram 446 crianças (idade média de 8 anos) que foram amamentadas por mais de um ano e receberam apenas leite materno nos primeiros 6 meses.

Entre as 243 crianças que receberam a vacina contra coqueluche, 10,7% foram diagnosticadas com asma, em comparação com 2% das 203 crianças que não foram vacinadas - um aumento de cinco vezes.

225

Crianças que foram vacinadas contra coqueluche foram significativamente mais propensas do que

crianças não vacinadas a desenvolver asma, febre do feno e alergias alimentares

"No grupo não vacinado, não houve associações significativas entre infecção por coqueluche e distúrbios atópicos. No grupo vacinado, todas as associações entre infecção por coqueluche e distúrbios atópicos foram positivas ".

Bernsen RM, Nagelkerke NJ, et al. **Infecção relatada de coqueluche e risco de atopia em crianças vacinadas e não vacinadas de 8 a 12 anos de idade .** *Pediatr Allergy Immunol* 2008 fevereiro; 19 (1): 46-52

Este estudo avaliou uma associação entre infecção por coqueluche e doenças alérgicas dividindo 1.872 crianças de 8-12 anos de idade em dois grupos que foram vacinados contra coqueluche ou não vacinados contra coqueluche no primeiro ano de vida.

As crianças vacinadas contra coqueluche tinham mais de duas vezes mais chances do que as crianças não vacinadas com coqueluche de ter asma (OR = 2,24), febre do feno (OR = 2,35) e alergias alimentares (OR = 2,68).

226.

Kemp T., Pearce N., et al. **A imunização infantil é um fator de risco para asma infantil ou alergia?** *Epidemiology,* novembro de 1997; 8 (6): 678-80.

Na Nova Zelândia, os pesquisadores investigaram 1.265 crianças e descobriram que, das que receberam as vacinas contra difteria, tétano, coqueluche e poliomielite, 23% tiveram episódios de asma, enquanto 30% fizeram consultas para outras doenças alérgicas.

As crianças que não receberam essas vacinas não tiveram episódios de asma registrados ou consultas para doenças alérgicas.

227.

Crianças que receberam suas vacinas contra coqueluche mais tarde do que o recomendado

foram significativamente menos propensas a desenvolver asma

"Nós descobrimos uma associação entre o tempo de administração da difteria-coqueluche-tétano (DPT) e o início da asma aos 7 anos de idade. A administração tardia da primeira dose de DPT de mais de 2 meses do período recomendado de 2 meses foi associada a um risco reduzido de asma infantil em 50%. "

McDonald KL, Huq SI, et al. **O atraso na vacinação contra difteria, coqueluche e tétano está associado a um risco reduzido de asma infantil.** *J Allergy Clin Immunol,* março de 2008; 121 (3): 626-31.

- Este estudo analisou registros de saúde de 11.531 crianças canadenses para determinar se o momento da vacinação contra difteria-coqueluche-tétano (DPT) altera as chances de desenvolver asma aos 7 anos de idade.
- As crianças devem receber vacinas contra difteria, coqueluche e tétano aos 2, 4, 6 e 18 meses de idade. Em crianças cuja primeira dose foi adiada por mais de 2 meses, o risco de desenvolver asma foi reduzido pela metade.
- As chances de desenvolver asma diminuíram ainda mais em crianças com atrasos nas três primeiras doses.
- As taxas de prevalência de asma diminuíram significativamente de 13,8% quando a primeira dose foi administrada aos 2 meses de idade para 10,3% quando adiada até os 3 meses de idade, para 9,1% quando adiada até 4 meses de idade, para 5,9% quando adiada para além de 4 meses de era.
- Ajustes feitos para frequência de consultas de saúde, número de irmãos e renda familiar não alteraram os achados do estudo.

228.

Crianças que receberam coqueluche, MMR ou tuberculose (BCG) mais tarde do que o recomendado foram

significativamente menos probabilidade de desenvolver febre do feno

"As chances de febre do feno diminuem constantemente com o aumento do atraso da vacinação para DTP e MMR, e os testes de tendência são significativos. O adiamento da imunização de rotina no início da vida está associado a uma redução no risco de febre do feno. "

Bremner SA, Carey IM, et al. **Momento das imunizações de rotina e risco subsequente de febre do feno.** *Arch Dis Child* 2005; 90: 567-73.

- Este estudo analisou dois grandes bancos de dados do Reino Unido contendo registros de saúde de mais de 116.000 crianças para determinar se o momento da vacinação DTP, MMR e BCG afeta o risco subsequente de febre do feno.
- Crianças que não receberam sua terceira injeção de DTP até depois de seu primeiro aniversário tiveram um risco 40% reduzido de desenvolver febre do feno em comparação com crianças que foram vacinadas aos 5 meses de idade, conforme recomendado (OR = 0,60).
- Crianças que não receberam sua primeira injeção MMR até depois dos 2 anos de idade tiveram um risco 38% reduzido de desenvolver febre do feno em comparação com crianças que foram vacinadas aos 14 meses de idade, conforme recomendado (OR = 0,62).
- Crianças que receberam a vacina BCG antes de seu segundo aniversário tiveram um risco significativamente maior de desenvolver febre do feno em comparação com crianças que nunca a receberam ou receberam mais tarde (OR = 1,34).
- Ajustes feitos para frequência de consultas de saúde não alteraram os resultados do estudo.

Convulsões

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que as vacinas infantis aumentam significativamente o risco de convulsões. As crianças têm quase 8 vezes mais probabilidade de ter eventos epilépticos nas primeiras 24 horas após a vacinação contra coqueluche-pólio-Hib em comparação com crianças que não foram

vacinadas recentemente. Eles têm 6 vezes mais probabilidade de ter convulsões 6 a 11 dias após a vacinação com MMR do que em outras ocasiões. As convulsões relacionadas à vacina e as síndromes de epilepsia costumam ser não febris, graves e com risco de vida.

229.

As vacinas infantis aumentam significativamente o risco de apreensões

"A vacinação DTaP-IPV-Hib foi associada a um risco aumentado de convulsões febris no dia das duas primeiras vacinações."

Sun Y, Christensen J, et al. **Risco de convulsões febris e epilepsia após vacinação com difteria, tétano, coqueluche acelular, poliovírus inativado e Haemophilus influenzae tipo B.** *JAMA* 2012, 22 de fevereiro; 307 (8): 823-31.

Um estudo de coorte de base populacional e um estudo de série de casos de 378.834 crianças foram realizados para determinar o risco de convulsões febris e epilepsia após receber cada uma das três vacinações DTPa-pólio-Hib recomendadas .

- As crianças vacinadas pelo cronograma recomendado tinham quase 8 vezes mais probabilidade de ter convulsões febris no dia de suas primeiras vacinações (razão de risco, HR = 7,69), e 4 vezes mais chances no dia de suas segundas vacinações (HR = 4,39), do que crianças que não foram vacinadas recentemente.

- As vacinas contra difteria, tétano, coqueluche acelular, poliovírus inativado e *Haemophilus influenzae* tipo B (DTaP-IPV-Hib) foram administradas em uma única injeção combinada, portanto, não foi possível determinar qual das vacinas causou as convulsões febris.

- Crianças que receberam uma vacina pneumocócica junto com suas vacinações combinadas DTaP-polio- Hib aumentaram significativamente os riscos de convulsões febris nos dias em que receberam sua primeira, segunda e terceira séries de vacinas e por até 3 dias após sua segunda série de vacinas.

- Crianças vacinadas e não vacinadas apresentaram risco semelhante de epilepsia após os 15 meses de idade.

- Hazard ratios foram ajustados para idade gestacional, peso ao nascer e história parental de epilepsia.

230

Crianças vacinadas têm um risco significativamente aumentado de convulsões

"Este estudo sugere que pode haver diferenças imunogenéticas subjacentes às convulsões febris associadas à vacina em comparação com outras convulsões febris".

Tartof SY, Tseng HF, et al. **Explorando os fatores de risco para convulsões febris associadas e não-vacinais em uma grande coorte pediátrica.** *Vaccine* 2014, 7 de maio; 32 (22): 2574-81.

Este estudo analisou registros de saúde de 265.275 crianças de 6 meses a 3 anos e comparou as convulsões febris associadas à vacina (aquelas que

ocorreram até 15 dias após qualquer vacina) com convulsões febris não associadas à vacina (aquelas que ocorreram fora deste período).

- As crianças vacinadas recentemente tiveram um risco significativamente aumentado de convulsões febris (RR = 1,63).
- Crianças com baixos escores de Apgar de um minuto tiveram um risco significativamente aumentado de convulsões febris associadas à vacina (RR = 3,40), mas nenhum risco aumentado de convulsões febris não associadas à vacina .
- Crianças afro-americanas, asiáticas e hispânicas tiveram um risco significativamente maior de convulsões febris em comparação com as crianças brancas.

231.

Principi N, Esposito S. **Vaccines and febrile convulsions.** *Expert Rev Vaccines,* agosto de 2013; 12 (8): 885-92.

"A administração de vacinas é a segunda causa principal de convulsões febris".

Vacinas contra coqueluche, sarampo e gripe foram associadas a convulsões febris.

232

As convulsões relacionadas à vacina são frequentemente não febris, graves e com risco de vida

" Convulsões associadas à vacinação presentes no cenário de várias síndromes de epilepsia, incluindo epilepsias infantis graves, em mais de 10% dos casos."

von Spiczak S, Helbig I, et al. **Um estudo retrospectivo de base populacional sobre convulsões relacionadas à vacinação infantil.** *Epilepsia,* agosto de 2011; 52 (8): 1506-12.

Este estudo foi realizado para descrever o tipo e a frequência de convulsões e síndromes de epilepsia em crianças após a vacinação.

Um grande banco de dados alemão de eventos adversos após a vacinação foi analisado para ataques e epilepsias relatados em crianças de 0 a 6 anos

de idade.

De todas as convulsões confirmadas após a vacinação, 15,4% não eram febris.

- De todas as crianças com eventos epilépticos confirmados após a vacinação, 12,6% exibiram várias síndromes de epilepsia pediátrica, 11,7% foram diagnosticados com epilepsias infantis graves e 8,5% apresentaram estado de mal epiléptico (uma crise epiléptica prolongada com risco de vida).
- Os eventos epilépticos ocorreram em média 24 horas após o recebimento das vacinas inativadas e 7,5 dias após as vacinas atenuadas.

233.

A vacina MMR aumenta significativamente o risco de apreensões

"A razão da taxa de convulsões febris aumentou durante as duas semanas após a vacinação MMR."

Vestergaard M, Hviid A, et al. **Vacinação MMR e convulsões febris: avaliação de subgrupos suscetíveis e prognóstico de longo prazo .** *JAMA* 21 de julho de 2004; 292 (3): 351-57.

- Este estudo analisou dados de 537.171 crianças para determinar as taxas de incidência de convulsões febris após a vacinação MMR.
- As convulsões febris eram quase 3 vezes mais prováveis de ocorrer durante as duas semanas após a vacinação MMR do que em outras ocasiões (razão da taxa de incidência, RR = 2,75).
- Irmãos de crianças com histórico de convulsões febris e crianças com histórico pessoal de convulsões febris aumentaram significativamente o risco de convulsões durante as duas semanas após a vacinação MMR.

Crianças com convulsões febris após vacinações MMR tiveram risco significativamente aumentado de convulsões adicionais (recorrentes) em comparação com crianças que não foram vacinadas no momento de sua primeira convulsão febril.

234.

As convulsões febris são eventos adversos graves que ocorrem em níveis significativamente elevados após a vacinação MMR

"Este estudo confirma a associação conhecida entre a vacinação MMR e convulsões febris."

Gold M, Dugdale S, et al. **Uso do Registro Australiano de Imunização Infantil para ligação de dados de segurança de vacinas.** *Vaccine* 2010 Jun 11; 28 (26): 4308-11.

Os pesquisadores relacionaram os dados de vacinação infantil australiana com os dados do hospital para confirmar um risco aumentado de convulsões febris 6-11 dias após a vacinação MMR.

235.

Miller E, Andrews N., et al. **Riscos de convulsão e meningite asséptica após vacinação contra sarampo-caxumba-rubéola no Reino Unido.** *Am J Epidemiol* 2007 15 de março; 165 (6): 704-9.

"Uma incidência relativa elevada de convulsão foi encontrada no período de 6 a 11 dias após o recebimento de [MMR] (incidência relativa = 6,26),

consistente com os efeitos conhecidos do componente do sarampo da vacina MMR."

236.

Feenstra B, Pasternak B, et al. **Variantes comuns associadas a convulsões febris gerais e relacionadas à vacina MMR.** *Nat Genet* 2014 dez; 46 (12): 1274-82.

"As convulsões febris representam um evento adverso sério após a vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR)."

237.

As vacinas contra sarampo-caxumba-rubéola-varicela (MMRV) e MMR aumentam significativamente o risco de convulsões

"Os provedores que recomendam MMRV devem comunicar aos pais que aumenta o risco de febre e convulsão em relação ao já associado às vacinas contendo sarampo ."

Klein NP, Fireman B, et al. **Vacina combinada de sarampo-caxumba-rubéola-varicela e o risco de convulsões febris.** *Pediatrics* 2010 Jul; 126 (1): e1-8.

- A CDC-patrocinado Vaccine Safety Datalink foi utilizado para comparar o risco de convulsões entre 459,461 crianças americanas 12-23 meses de idade que receberam a combinação sarampo caxumba-rubéola-varicela vacina (MMRV) e aqueles que receberam MMR e varicela (MMR + V) separadamente.
- O risco de convulsão foi duas vezes maior 7-10 dias após MMRV do que após MMR + V (risco relativo, RR = 1,98).
- As crianças tinham quase 8 vezes mais probabilidade de ter convulsões 8 a 10 dias após a vacinação com MMRV (RR = 7,6), 4 vezes mais probabilidade após MMR + V (RR = 4,0) e 3,7 vezes mais probabilidade após MMR sozinho (RR = 3,7), em comparação com o risco de convulsão em outros dias.
- Mais de 90% das convulsões foram agudas e 87% foram convulsões febris.

238.

O'Leary ST, Suh CA, et al. **Convulsões febris e vacina contra sarampo-caxumba-rubelavaricela (MMRV): o que pensam os médicos da atenção primária?** *Vaccine* , 6 de novembro de 2012; 30 (48): 6731-33.

> *"Depois de receber dados sobre o risco de convulsão febril após MMRV, poucos médicos relatam que recomendariam MMRV para uma criança saudável de 12-15 meses ."*

239.

Crianças que recebem MMRV têm o dobro do risco de convulsões em comparação com crianças que recebem vacinas MMR e varicela separadamente

> *"Observamos um aumento notável na incidência de convulsões nos 7-10 dias após qualquer combinação de vacina, o que se ajusta ao período biologicamente plausível para convulsões febris após uma vacina contendo sarampo ."*

MacDonald SE, Dover DC, et al. **Risco de convulsões febris após a primeira dose de sarampo mumps- rubéola-varicela vacina: a base populacional estudo de coorte.** *CMAJ* 2014 5 de agosto; 186 (11): 824-29

- Este estudo comparou o risco de convulsões entre 277,774 crianças canadenses 12-23 meses de idade que receberam a combinação sarampo-caxumba-rubellavaricella vacina (MMRV) e aqueles que receberam MMR e varicela (MMR + V) separadamente no mesmo dia.
- A incidência de convulsões nos 42 dias anteriores à vacinação foi comparada com a incidência de convulsões durante o "período de pico" biologicamente plausível, 7 a 10 dias após a vacinação.
- As crianças vacinadas com MMRV tiveram 6 vezes mais probabilidade de ter convulsões 7 a 10 dias após a vacinação em comparação com o período de controle 42 dias antes da vacinação (risco relativo, RR = 6,57).
-

As crianças vacinadas com MMR + V separadamente no mesmo dia tiveram 3 vezes mais probabilidade de ter convulsões 7 a 10 dias após a vacinação em comparação com o período de controle 42 dias antes da vacinação (RR = 3,30).

As crianças vacinadas com MMRV tiveram o dobro do risco de convulsões 7 a 10 dias após a vacinação em comparação com crianças que receberam as vacinas MMR e varicela separadamente (RR = 1,99).

As crianças que têm convulsões febris geralmente são levadas às pressas ao médico ou ao hospital para atendimento de emergência.

240

A vacinação com MMRV (sarampo-caxumba-rubéola- varicela) aumenta significativamente o risco de ser hospitalizado por convulsões febris

"Este estudo sugere um aumento de 2 a 4 vezes no risco de convulsões febris no intervalo de 5 a 12 dias após a primeira dose de imunização com MMRV em comparação com a imunização com MMR e um aumento de 1,5 a 3,5 vezes em comparação com a imunização com MMR + V . "

Schink T, Holstiege J, Garbe E. **Estudo epidemiológico em convulsões febris após a primeira dose Vacinação MMRV comparada à primeira dose de vacinação MMR ou MMR + V.** Apresentação na 57ª Reunião Anual da Sociedade Alemã de Ciência da Computação Médica, Biometria e Epidemiologia (GMDS), setembro de 2012.

Este estudo analisou os registros de saúde de 270.824 crianças alemãs para determinar o risco de serem hospitalizadas com diagnóstico de convulsões febris após a vacinação com MMRV em comparação com a vacinação com MMR ou MMR mais varicela administrada separadamente no mesmo dia.

241.

Schink T, Holstiege J, et al. **Risco de convulsões febris após a vacinação com MMRV em comparação com a vacinação com MMR ou MMR + V.** *Vaccine* 2014 fev 3; 32 (6): 645-50.

Crianças alemãs foram 4 vezes mais prováveis de serem hospitalizadas com convulsões febris 5 a 12 dias após a vacinação com MMRV em comparação com crianças que receberam MMR (odds ratio, OR = 4,1), e 3,5 vezes mais probabilidade do que crianças que receberam MMR + V separadamente em no mesmo dia (OR = 3,5).

242.

As vacinas DTP e MMR aumentam significativamente o risco de convulsões

"Há riscos significativamente elevados de convulsões febris no dia do recebimento da vacina DTP e 8 a 14 dias após o recebimento da vacina MMR."

Barlow WE, Davis RL, et al. **O risco de convulsões após o recebimento da vacina de células inteiras contra coqueluche ou sarampo, caxumba e rubéola.** *N Engl J Med* 30 de agosto de 2001; 345 (9): 656-61.

Os dados do Vaccine Safety Datalink (VSD) patrocinado pelo CDC foram analisados para determinar o risco de convulsões entre 679.942 crianças após vacinações com DTP e MMR.

Bebês vacinados com DTP tinham 9 vezes mais probabilidade de ter convulsões no dia da vacinação do que bebês não vacinados recentemente (RR = 9,27). As crianças vacinadas com MMR tinham quase 3 vezes mais probabilidade de ter convulsões 8 a 14 dias após a vacinação (RR = 2,83).

243.

Pruna D, Balestri P, et al. **Epilepsia e vacinações: diretrizes italianas.** *Epilepsia* outubro de 2013;
54 Suplemento 7: 13-22.

"A vacinação contra difteria-tétano-coqueluche (DTP) e a vacinação contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR) aumentam significativamente o risco de convulsões febris".

Diabetes

Os artigos científicos neste capítulo fornecem fortes evidências de que as vacinas infantis aumentam significativamente o risco de desenvolver diabetes tipo 1. Em um estudo, crianças que receberam 4 doses da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) foram significativamente mais propensas do que crianças que não receberam nenhuma dose da vacina Hib a desenvolver diabetes tipo 1 aos 7 anos de idade. Outros artigos mostram um risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 1 após vacinas contra hepatite B, MMR e coqueluche. Epidemias de diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica também têm sido associadas a vacinas.

244.

A vacina Hib aumenta significativamente o risco de desenvolver diabetes tipo 1

"A exposição à imunização Hib está associada a um risco aumentado de diabetes dependente de insulina (IDDM)."

Classen JB, Classen DC. **O agrupamento de casos de diabetes insulino-dependente (IDDM) ocorrendo três anos após a imunização com Hemophilus influenza B (HiB) apóia a relação causal entre imunização e IDDM** . *Autoimmunity,* julho de 2002; 35 (4): 247-53.

- Mais de 240.000 crianças foram divididas em três grupos. Um grupo não recebeu nenhuma dose da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib); outro grupo recebeu 1 dose; o terceiro grupo recebeu 4 doses da vacina Hib.

- Aos 7 e 10 anos, o número de casos de diabetes tipo 1 em todos os três grupos foi computado. Aos 7 anos, havia 54 casos a mais por 100.000 crianças no grupo que recebeu 4 doses da vacina Hib em comparação ao grupo que não recebeu nenhuma dose - um aumento de 26%. Aos 10 anos, havia 58 casos a mais por 100.000 crianças no grupo que recebeu 4 doses em comparação ao grupo que não recebeu nenhuma dose.

- A maioria dos casos extras de diabetes ocorreu em grupos estatisticamente significativos 38 a 46 meses após a vacinação contra o Hib, apoiando uma relação causal.

- Os camundongos que receberam vacinas contra Hib tiveram um risco aumentado de desenvolver IDDM.

245.

Wahlberg J, Fredriksson J, et al. **A vacinação pode induzir autoanticorpos relacionados ao diabetes em crianças de um ano de idade .** *Ann NY Acad Sci* novembro de 2003; 1005: 404-8.

- Este artigo fornece evidências de que as vacinas contribuem para alterações no processo imunológico que, eventualmente, podem levar ao diabetes tipo 1.

- Ao analisar a indução de autoanticorpos, os níveis de título de IA-2A (marcadores de anticorpos sensíveis associados ao desenvolvimento de diabetes tipo 1) foram significativamente

mais elevada em crianças que receberam a vacina Hib.

246.

O comentário profissional fundamenta uma associação entre a vacina Hib e diabetes tipo 1

"A incidência de muitas outras doenças imunológicas crônicas além do diabetes - incluindo asma, alergias e cânceres imunomediados - aumentou rapidamente e também pode estar ligada à imunização."

Classen JB, Classen DC. **O público deve ser informado de que as vacinas podem ter efeitos adversos de longo prazo.** *BMJ* 1999, 16 de janeiro; 318 (7177): 193. [Carta.]

- A vacinação contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) começando após os 2 meses de idade está associada a um risco aumentado de diabetes tipo 1.
- O risco aumentado de diabetes em crianças vacinadas com Hib é maior do que o declínio esperado nas complicações da meningite por *H. Influenzae* .
- O público deve ser educado sobre os efeitos adversos de longo prazo das vacinas e exigir estudos de segurança adequados antes de campanhas de vacinação generalizadas.

247.

Classen JB, Classen DC. **Associação entre diabetes tipo 1 e vacina Hib: causal relação é provável.** *BMJ,* 23 de outubro de 1999; 319 (7217): 1133. [Carta.]

- Aumentos distintos no diabetes foram documentados nos Estados Unidos e no Reino Unido após as campanhas de vacinação contra o Hib na infância.
- Crianças que receberam 4 doses da vacina Hib eram significativamente mais propensas a desenvolver diabetes tipo 1 aos 7 anos do que crianças que não receberam nenhuma dose da vacina Hib (risco relativo, RR = 1,26).
- Os dados confirmam uma ligação causal estatisticamente significativa entre a vacina de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e diabetes tipo 1.
- O risco potencial da vacina Hib excede o benefício esperado.

248.

A vacina contra hepatite B aumenta significativamente o risco de

desenvolver diabetes tipo 1

"O diabetes mellitus insulino-dependente (IDDM) é uma doença autoimune comum, e a estimulação imunológica com uma variedade de estimulantes imunológicos tem sido associada a um aumento da autoimunidade em animais e humanos. Portanto, é previsível que, ao imunizar uma grande população de crianças, você meça um aumento significativo do risco de IDDM. "

Classen JB. **O agrupamento de casos de IDDM 2 a 4 anos após a imunização contra hepatite B é consistente com o agrupamento após infecções e progressão para IDDM em indivíduos positivos para autoanticorpos.** *Open Pediatr Med J* 2008; 2: 1-6.

- Este artigo analisou dados da Nova Zelândia, Itália e França, confirmando um risco significativamente aumentado de IDDM associado à vacina contra hepatite B.
- Na Nova Zelândia, a incidência de IDDM em crianças de 0 a 14 anos de idade aumentou 48% depois que um programa de vacinação contra hepatite B foi iniciado. Na Itália, crianças vacinadas contra hepatite B desenvolveram diabetes tipo 1 em uma taxa significativamente maior do que crianças não vacinadas (RR = 1,40).
- Na França, a incidência de IDDM em crianças de 0 a 4 anos de idade aumentou 61% após o início do programa de vacinação contra hepatite B. Um aumento significativo também ocorreu em crianças de 10 a 14 anos de idade (RR = 1,31).
- Há um atraso de 2 a 4 anos entre a vacinação contra hepatite B e um aumento na incidência de IDDM, o que é consistente com uma relação causal.

249.

Classen JB. **Epidemia diabetes segue hepatite B programa de imunização** . *NZ Med J* , 24 de maio de 1996; 109 (1022): 195. [Carta.]

Em 1988, a Nova Zelândia começou a vacinar crianças contra a hepatite B. Os casos de diabetes tipo 1 dispararam de 11,2 casos por 100.000 crianças nos anos pré-vacinais para 18,1 casos por 100.000 crianças nos anos pós-vacinais .

250

Os casos de diabetes tipo 1 aumentaram após a introdução de vacinas MMR e pertussis

"As descobertas atuais indicam que existem grupos de casos de diabetes mellitus tipo 1 ocorrendo de 2 a 4 anos após a imunização com as vacinas contra coqueluche, MMR e BCG (tuberculose)."

Classen JB, Classen DC. **O agrupamento de casos de diabetes mellitus tipo 1 que ocorre 2-4 anos após a vacinação é consistente com o agrupamento após infecções e progressão para diabetes mellitus tipo 1 em indivíduos com autoanticorpos positivos.** *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 Abril-maio; 16 (4): 495-508.

Este trabalho encontrou aumentos acentuados na incidência de diabetes tipo 1 2-4 anos após a introdução das vacinas MMR e pertussis.

Um declínio na diabetes tipo 1 ocorreu 3-4 anos após a suspensão das vacinas contra coqueluche e tuberculose.

251.

Classen JB. **O momento da imunização afeta o desenvolvimento de diabetes em roedores.** *Autoimmunity* 1996; 24 (3): 137-45.

"O momento e o conteúdo das vacinas humanas podem afetar o desenvolvimento do diabetes."

Este estudo foi desenhado para determinar o efeito das vacinas no desenvolvimento de diabetes dependente de insulina em camundongos e ratos.

A injeção da vacina contra coqueluche em roedores a partir das 8 semanas de vida (em vez de antes das 2 semanas de idade) foi associada a uma maior incidência de diabetes.

Os ensaios clínicos de novas vacinas humanas não foram elaborados para detectar o desenvolvimento de diabetes dependente de insulina após o recebimento dessas vacinas.

252.

A vacina contra caxumba pode aumentar o risco de desenvolver diabetes tipo 1

"A vacinação contra caxumba pode não fornecer proteção contra diabetes mellitus, pode até provocá-la."

Otten A, Helmke K, et al. **Caxumba, vacinação contra caxumba, anticorpos de células das ilhotas e a primeira manifestação de diabetes mellitus tipo I.** *Behring Inst Mitt* 1984 Jul; (75): 83-88.

- Os anticorpos das células das ilhotas geralmente ocorrem no início do diabetes em crianças e aproximadamente 3 semanas após a infecção da caxumba, sustentando uma ligação entre as infecções virais e o diabetes.
- A vacina contra caxumba contém um vírus vivo atenuado contra caxumba, fornecendo uma conexão plausível entre a vacinação contra caxumba e diabetes.

253.

Quast U, Hennessen W., Widmark RM. **Doenças semelhantes à caxumba induzidas por vacinas .** *Dev Biol Stand* 1979; 43: 269-72.

- Este artigo investigou 16 casos de caxumba e 2 casos de diabetes mellitus ocorridos após a vacinação contra caxumba.

254.

Sinaniotis CA, Daskalopoulou E, et al. **Diabetes mellitus após vacinação contra caxumba.** *Arch Dis Child* 1975, setembro; 50 (9): 749-50. [Carta.]

Esses pesquisadores foram os primeiros a documentar um caso de diabetes infantil após a vacinação contra caxumba.

255.

Todas as vacinas têm o potencial de induzir diabetes; o risco pode ser ainda maior em

"Os resultados deste estudo são consistentes com estudos anteriores que mostram uma associação entre vacinas e diabetes tipo 1."

Classen JB. **Risco de diabetes induzido por vacina em crianças com histórico familiar de diabetes tipo 1.** *Open Pediatr Med J* 2008; 2: 7-10.

- Este artigo analisou 11 anos de dados de saúde para avaliar a ligação entre vacinações infantis e o desenvolvimento de diabetes tipo 1.
- As vacinas para *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), MMR, poliomielite, coqueluche de células inteiras e a vacina antipólio inativada contra difteria-tétano foram todas associadas a um risco significativamente aumentado de diabetes tipo 1.
- Uma dose de MMR aumentou o risco de diabetes em 88%. Duas doses da vacina oral contra a poliomielite dobraram o risco de diabetes (razão de taxas, RR = 2,01).
- Uma criança com um irmão que já tem diabetes tipo 1 pode ter 70 a 150 vezes mais probabilidade de desenvolver diabetes com uma vacina contra o Hib do que de se beneficiar dela.
- Todas as vacinas têm potencial para induzir diabetes.

256.

Classen JB, Classen DC. **Vacinas e o risco de diabetes insulino-dependente (IDDM): potencial mecanismo de ação.** *Med Hypotheses,* novembro de 2001; 57 (5): 532-38.

"O documento atual analisa vários mecanismos diferentes pelos quais as vacinas são conhecidas por manipular o sistema imunológico e podem induzir uma doença autoimune, como diabetes tipo 1."

Muitas vacinas diferentes, incluindo vírus vivo e morto, foram associadas ao

desenvolvimento de diabetes insulino-dependente em humanos e animais.

257.

Há uma ligação significativa entre o tipo induzido pela vacina 1 diabetes e a epidemia de autismo

"Há muitos anos publicamos que a inflamação induzida pela vacina está causando uma epidemia de diabetes tipo 1 e outras doenças. Nossos novos dados, bem como os extensos dados de outros a respeito do papel da inflamação no desenvolvimento do autismo, deixam poucas dúvidas de que as vacinas desempenham um papel significativo na epidemia de autismo. " *

Classen JB. **A prevalência de autismo está positivamente associada à incidência de diabetes tipo 1, mas negativamente associada à incidência de diabetes tipo 2, implicação na etiologia da epidemia de autismo.** *Open Access Scientific Reports* 2013, 20 de maio; 2 (3): 679.

- Este estudo analisou a conexão entre a prevalência de autismo em crianças de diferentes raças e a incidência de diabetes tipo 1 ou tipo 2.
- As raças com as taxas mais altas de diabetes tipo 1 geralmente apresentam as taxas mais altas de autismo. As raças com as taxas mais altas de diabetes tipo 2 geralmente apresentam as taxas mais baixas de autismo.
- Existe a) uma correlação direta entre a incidência de diabetes tipo 1 e prevalência de autismo em crianças, eb) uma correlação inversa entre a incidência de diabetes tipo 2 e prevalência de autismo em crianças.
- Embora este estudo não tenha calculado o efeito das vacinas no diabetes tipo 1 ou no autismo autoimune, a correlação direta entre essas doenças autoimunes sugere que elas compartilham a mesma fisiopatologia e etiologia.

Epidemias simultâneas de diabetes tipo 1 e autismo auto-imune / inflamatório provavelmente têm a mesma causa raiz.

* Esta citação foi fornecida pelo autor em um comunicado à imprensa - **Epidemia de autismo ligada à epidemia de diabetes induzida por vacina** - publicado no *The Wall Street Journal* 2013, 12 de julho.

258.

Epidemias de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica têm sido associadas a vacinas

"Este artigo descreve duas respostas aberrantes à imunização. Em um extremo, a imunização leva a doenças autoimunes progressivas, incluindo diabetes tipo 1. Uma segunda resposta à imunização, e um extremo oposto à autoimunidade, é o corpo suprimir o sistema imunológico por meio do aumento da atividade do cortisol e outras medidas contrárias que levam ao diabetes tipo 2 e à síndrome metabólica. "

Classen JB. **Diabetes tipo 1 versus diabetes tipo 2 / síndrome metabólica, extremos opostos de um distúrbio do espectro imunológico induzido por vacinas.** *Open Endocrinol J* 2008: 9-15.

A síndrome metabólica está intimamente associada ao diabetes tipo 2 em crianças e adultos. É definido por um conjunto de sintomas, incluindo pressão alta, obesidade, anormalidades nos níveis de colesterol e resistência à insulina.

Este artigo confirma uma relação causal entre vacinação e síndrome metabólica usando a) evidências epidemiológicas eb) critérios definidos por Austin Bradford-Hill para estabelecer a causalidade.

Algumas pessoas reagem às vacinas desenvolvendo doenças autoimunes, como diabetes tipo 1, enquanto outras desenvolvem diabetes tipo 2 / síndrome metabólica.

O diabetes tipo 1 é uma doença auto-imune, enquanto o diabetes tipo 2 está associado à obesidade e resistência à insulina. A inclinação para desenvolver qualquer um está relacionada às diferenças raciais nas secreções de cortisol.

Existe uma correlação estatisticamente significativa entre o aumento do número de vacinas administradas a crianças e a obesidade infantil.

As vacinas são licenciadas com base em pequenos estudos com breve acompanhamento. Eles não foram projetados para avaliar questões de segurança importantes, como a síndrome metabólica.

“Inflamação iatrogênica” (vacinação) causou epidemias de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica

“Tanto a epidemia de diabetes tipo 1 quanto a síndrome metabólica se correlacionam com um aumento na imunização”.

Classen JB. **Revisão da evidência de que epidemias de diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2 / síndrome metabólica são respostas opostas à inflamação iatrogênica.** *Curr Diabetes Rev.* Nov. 2012; 8 (6): 413-18.

- A síndrome metabólica é um conjunto de sintomas - pressão arterial elevada, açúcar elevado no sangue, níveis anormais de colesterol e obesidade - que aumentam o risco de diabetes e doenças cardíacas.
- Este artigo analisa as evidências que mostram que as epidemias de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica em crianças não estão apenas ligadas, mas são respostas inversas a doenças inflamatórias induzidas por “inflamação iatrogênica” - intervenção médica com vacinas.
- A probabilidade de desenvolver diabetes tipo 1 ou diabetes tipo 2 / síndrome metabólica está ligada à liberação de cortisol, que é influenciada pela raça.

Uma dieta pobre e poucos exercícios não podem explicar o início da síndrome metabólica em bebês de 6 meses ou por que a obesidade protege contra o diabetes tipo 1.

Classen JB. **Dados pediátricos italianos apóiam a hipótese de que epidemias simultâneas de diabetes tipo 1 e diabetes tipo 2 / síndrome metabólica / obesidade são respostas opostas (isto é, sintomas) a uma condição inflamatória primária.** *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24 (7-8): 455-56.

Este artigo fornece evidências adicionais de uma ligação entre a inflamação iatrogênica (vacinação) e epidemias concomitantes de diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica.

261.

Epidemias de diabetes e doenças inflamatórias são relacionado à sobrecarga imunológica induzida por vacina

"Extensas evidências ligam a sobrecarga imunológica induzida por vacina com a epidemia de diabetes tipo 1. Dados mais recentes indicam que obesidade, diabetes tipo 2 e outros componentes da síndrome metabólica estão altamente associados à imunização. "

Classen JB. **Revisão da sobrecarga imunológica induzida por vacina e as epidemias resultantes de diabetes tipo 1 e síndrome metabólica, com ênfase na explicação das recentes acelerações no risco de pré-diabetes e outras doenças imunomediadas .** *J Mol Genet Med* 2014;
S1: 025.

- Este artigo discute a sobrecarga induzida pela vacina e como ela pode explicar muitas das mudanças nas epidemias de distúrbios associados à inflamação .

- Os distúrbios associados à inflamação , como diabetes tipo 1 e tipo 2, síndrome metabólica, autismo e doenças autoimunes, aumentaram significativamente em crianças após um aumento significativo nas vacinações de rotina.

- As vacinas são projetadas comercialmente para estimular uma resposta imunológica em crianças com o sistema imunológico mais fraco. Assim, outras crianças podem ter seu sistema imunológico superestimulado, o que aumenta o risco de distúrbios inflamatórios e doenças autoimunes.

- As crianças agora estão sendo diagnosticadas com diabetes duplo, com sintomas de diabetes tipo 1 e tipo 2. Os adultos estão sendo diagnosticados com diabetes autoimune latente em adultos (LADA), ou diabetes tipo 1.5.

- Epidemias de doenças inflamatórias coincidiram com a estimulação imunológica iatrogênica por vacinas.

- Os ensaios de segurança para a aprovação da vacina são de duração muito curta ou usam indevidamente outras crianças vacinadas como controle, o que impede que tais estudos encontrem uma ligação entre as vacinas e as epidemias atuais de doenças associadas à inflamação .

262.

A idade em que as vacinas são dadas pode significativamente influenciam o risco de desenvolver diabetes tipo 1

"Esses estudos sugerem que o momento das imunizações pediátricas pode alterar o desenvolvimento de diabetes mellitus insulino-dependente (IDDM) em humanos. Os resultados também indicam que os ensaios de vacinas anteriores são falhos porque não foram projetados para detectar associações entre vacinação e doenças autoimunes, como IDDM. "

Classen DC, Classen JB. **O momento da imunização pediátrica e o risco de diabetes mellitus insulino-dependente.** *Infect Dis Clin Pract,* 22 de outubro de 1997; 6 (7): 449-54.

- Este artigo relacionou calendários de vacinação com dados de saúde em vários países para determinar se há uma relação estatisticamente significativa entre o momento da vacinação e o desenvolvimento de diabetes tipo 1.
- As nações que dão a vacina contra a tuberculose no nascimento geralmente têm uma incidência menor de diabetes do que as nações que dão a vacina para crianças mais velhas.
- Na Finlândia, os casos de diabetes tipo 1 aumentaram 147% em crianças de 0 a 4 anos de idade depois que três novas vacinas foram adicionadas ao calendário de vacinação.

  Na Nova Zelândia, houve um grande aumento nos casos de diabetes tipo 1 depois que todas as crianças menores de 16 anos foram vacinadas contra a hepatite B.

Trombocitopenia

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que a vacinação MMR aumenta significativamente o risco de desenvolver púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), uma doença autoimune grave que causa sangramento interno e pode ser fatal. As crianças têm até 7 vezes mais probabilidade de desenvolver PTI dentro de 6 semanas após a vacinação MMR em comparação com o período anterior à vacinação MMR. As crianças também têm uma probabilidade significativamente maior de desenvolver PTI após receberem as vacinas contra coqueluche, varicela e hepatite A. Casos graves de PTI após a vacinação podem causar hemorragia gastrointestinal e pulmonar. Em um estudo, a ITP persistiu por mais de 6 meses em cerca de 10% dos pacientes pediátricos que desenvolveram a doença após a vacinação.

263.

MMR aumenta significativamente o risco de trombocitopenia (ITP), um distúrbio hemorrágico grave

"O risco de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) ocorrendo dentro de 6 semanas após a vacinação com MMR é significativamente aumentado."

Black C, Kaye, JA, Jick H. **vacina MMR e púrpura trombocitopênica idiopática.** *Br J Clin Pharmacol* Jan 2003; 55 (1): 107-11.

- As crianças tinham 6 vezes mais probabilidade de desenvolver PTI dentro de 6 semanas após a vacinação MMR em comparação com crianças que não foram vacinadas ou não vacinadas recentemente com MMR (risco relativo, RR = 6,3).

264.

Miller E, Waight P, et al. **Púrpura trombocitopênica idiopática e vacina MMR.** *Arch Dis Child* março de 2001; 84 (3): 227-29.

"Nosso estudo confirma uma associação causal entre a vacina MMR e púrpura trombocitopênica idiopática (PTI)."

- Crianças de 12 a 23 meses de idade tiveram 6 vezes mais probabilidade de desenvolver PTI 2 a 4 semanas após a vacinação MMR do que durante o período de controle (incidência relativa, IR = 5,80).

265.

Andrews N, Stowe J, et al. **Uma abordagem colaborativa para investigar o risco de púrpura trombocitopênica após a vacinação contra sarampo-caxumba-rubéola na Inglaterra e Dinamarca.** *Vaccine*, 19 de abril de 2012; 30 (19): 3042-6.

- Este estudo encontrou uma ligação estatisticamente significativa entre a vacinação MMR e o risco de púrpura trombocitopênica (RI = 2,13).

266.

A trombocitopenia, um distúrbio hemorrágico autoimune grave, tem 5 a 7 vezes mais chance de ocorrer após a vacinação MMR

"Vacinas como a MMR podem causar púrpura trombocitopênica imunológica (PTI)."

Rinaldi M, Perricone C, et al. **Púrpura trombocitopênica imune: um cruzamento autoimune ligação entre infecções e vacinas.** *Lupus* 2014 maio; 23 (6): 554-67.

A púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) é uma doença autoimune que causa hemorragia interna e pode ser fatal, especialmente em crianças.

- A ITP é 5 vezes mais provável de ocorrer após a vacinação MMR (IRR = 5,48).

267.

Andrews N, Stowe J, et al. **Segurança pós-licenciamento da vacina meningocócica do grupo C conjugada.** *Hum Vaccin* 2007 março-abril; 3 (2): 59-63.

"Houve evidência de um risco aumentado de convulsões e púrpura trombocitopênica idiopática após a vacinação MMR."

- Os pesquisadores investigaram 1.715 crianças internadas em um hospital com convulsões e 363 internadas com púrpura (sangramento sob a pele) para determinar se havia alguma evidência epidemiológica de que as vacinações recentes aumentaram o risco.
- As crianças tinham duas vezes mais probabilidade de ter convulsões 6 a 11 dias após a MMR (RI = 2,07) e 7 vezes mais probabilidade de desenvolver PTI em 6 semanas após a MMR (RI = 6,91) em comparação com o período anterior à vacinação MMR.

268.

Vacinas MMR, hepatite A, varicela e pertussis elevar o risco de hemorragia interna

"O risco de púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) após a vacina contra hepatite A, varicela e tétano-difteria- coqueluche acelular (Tdap) foi significativamente elevado em três categorias de idade distintas."

O'Leary ST, Glanz JM, et al. **O risco de púrpura trombocitopênica imunológica após vacinação em crianças e adolescentes.** *Pediatrics,* fevereiro de 2012; 129 (2): 248-55.

Os registros de saúde de 1,8 milhões de crianças foram analisados para determinar o risco de desenvolver púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) após a vacinação. (As complicações da PTI incluem hemorragia intracraniana e sangramento grave.)

Os pesquisadores compararam a incidência de PTI durante os 42 dias após a vacinação com a incidência de PTI antes da vacinação e após o período de 42 dias pós-vacinação . (Casos de PTI que ocorreram no dia da vacinação foram excluídos da análise na suposição de que foram coincidentes.)

Em crianças de 12 a 19 meses de idade, a PTI é 5 vezes mais provável após a vacinação MMR (razão da taxa de incidência, TIR = 5,48). Em crianças de 11 a 17 anos, a PTI é 12 vezes mais provável após a vacinação contra a varicela (IRR = 12,14) e 20 vezes mais provável após Tdap (IRR = 20,29). Em crianças de 7 a 17 anos, a PTI é 23 vezes mais provável após a vacinação contra hepatite A (TIR = 23,14).

269.

Bertuola F, Morando C, et al. **Associação entre o uso de drogas e vacinas e a trombocitopenia imune aguda na infância: um estudo caso-controle na Itália.** *Drug Saf* , 1 de janeiro de 2010; 33 (1):
65-72.

"A vacinação MMR foi associada a um risco aumentado de desenvolver púrpura trombocitopênica imunológica (PTI)."

Há uma relação significativa entre crianças hospitalizadas por PTI e recebimento de MMR nas 6 semanas anteriores à hospitalização (OR = 2,4).

270

Vacinas para MMR, coqueluche, varicela, hepatite A, hepatite B e influenza aumentam o risco de hemorragia interna grave

"Vários relatórios demonstraram claramente que todos os vírus vivos atenuados na vacina MMR podem causar PTI, sejam administrados isoladamente ou em combinação".

Cecinati V, Principi N, et al. **Administração de vacinas e o desenvolvimento de púrpura trombocitopênica imune em crianças.** *Hum Vaccin Immunother* 2013 maio; 9 (5): 1158-62.

Este artigo resume os estudos que documentam a trombocitopenia após vacinações com MMR, pertussis, varicela, hepatite A, hepatite B e influenza.

- Casos graves de PTI após a vacinação foram documentados, incluindo hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar, sangue na urina, sangramento grave que requer uma transfusão de sangue e cirurgia para remover o baço.
- A ITP após a vacinação é provavelmente subnotificada porque os casos leves raramente requerem atenção médica.

271.

Rajantie J, Zeller B, et al. **Púrpura trombocitopênica associada à vacinação em crianças.** *Vaccine* , 26 de fevereiro de 2007; 25 (10): 1838-40.

- Os pesquisadores investigaram pacientes pediátricos que desenvolveram trombocitopenia após a vacinação. O distúrbio hemorrágico persistiu em 26% dos pacientes por mais de 1 mês e em 10% por mais de 6 meses.
- O risco de trombocitopenia após a vacinação MMR é estimado em 1 criança para cada 30.000 doses administradas. (A maioria das crianças recebe 2 doses de MMR.)

272.

Vários relatos de casos descrevem trombocitopenia após vacinações contra hepatite B, DTaP, varicela e MMR

"A vacinação pode ser um fator de risco para púrpura trombocitopênica infantil."

Hsieh YL, Lin LH. **Púrpura trombocitopênica após vacinação na primeira infância: experiência de um centro médico nas últimas 2 décadas.** *J Chin Med Assoc,* dezembro de 2010; 73 (12): 634-37.

Este artigo confirma casos de trombocitopenia após vacinação contra hepatite B em 1 mês, DTaP em 2-3 meses, vacinação contra varicela em 14 meses e MMR em 16 meses de idade.

273.

Ronchi F, Cecchi P, et al. **Púrpura trombocitopênica como reação adversa à vacina contra hepatite B recombinante.** *Arch Dis Child* março de 1998; 78 (3):

273-74.

Este artigo resume relatos de trombocitopenia após vacinação contra hepatite B, excluindo outras causas.

274.

Neau D, Bonnet F, et al. **Púrpura trombocitopênica imunológica após vacina recombinante contra hepatite B: estudo retrospectivo de sete casos.** *Scand J Infect Dis* 1998; 30 (2): 115-18.

Sete casos de trombocitopenia subsequentes à vacinação contra hepatite B estão resumidos neste artigo. Etiologias alternativas foram excluídas.

Quatro dos casos apresentaram manifestações hemorrágicas..

A mecânica das trombocitopenias pós-vacinais é descrita.

Bebês prematuros e com baixo peso ao nascer

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que a vacinação de bebês prematuros pode causar complicações cardíacas e respiratórias. Depois de receber vacinas, alguns bebês prematuros correm o risco de apnéia com risco de vida (parada temporária da respiração). Quando bebês prematuros recebem várias vacinas simultaneamente, eles têm 4 vezes mais probabilidade de ter reações cardiorrespiratórias adversas e 16 vezes mais probabilidade de ter um nível anormal de proteína C reativa (indicando inflamação ou infecção grave), em comparação com bebês que recebem uma única vacina. Bebês prematuros têm imaturidade imunológica e nem sempre devem ser vacinados como bebês nascidos a termo. Bebês a termo com baixo peso ao nascer têm um risco significativo de serem levados às pressas para um pronto-socorro e internados em um hospital após receberem as vacinas.

275.

A vacinação de bebês prematuros pode causar complicações cardiorrespiratórias

"Nosso estudo revelou que algumas vacinas, incluindo DTaP, mesmo se administradas isoladamente, estavam associadas a eventos adversos cardiorrespiratórios e valores anormais de PCR em bebês prematuros na UTIN. No entanto, a incidência desses eventos foi maior após a administração simultânea de várias vacinas em comparação com a administração de uma única vacina. "

Pourcyrous M, Korones SB, et al. **Imunização primária de bebês prematuros com idade gestacional inferior a 35 semanas: complicações cardiorrespiratórias e respostas da proteína C reativa associadas à administração de uma ou várias vacinas separadas simultaneamente.** *J Pediatr* agosto de 2007; 151 (2): 167-72.

- Este estudo foi projetado para detectar se a vacinação de bebês prematuros causa eventos cardiorrespiratórios (episódios de apnéia, bradicardia ou dessaturação de oxigênio associada à cianose) e / ou níveis anormais de proteína C reativa (PCR) (indicando inflamação ou infecção grave).
- Eventos cardiorrespiratórios foram observados em 16% de todos os bebês vacinados e 32% daqueles que receberam várias vacinas simultaneamente.
- Elevação anormal dos níveis de CRP ocorreu em até 70% daqueles que receberam uma única vacina e 85% dos bebês que receberam várias vacinas.
- Bebês que receberam múltiplas vacinas tinham quase 4 vezes mais probabilidade de ter eventos cardiorrespiratórios associados à vacina e 16 vezes mais probabilidade de ter um valor de PCR anormal do que bebês que receberam uma única vacina.

As reações adversas associadas à vacina não são raras e podem assemelhar-se a infecções graves em bebês prematuros.

Bebês prematuros vacinados aos 2 meses devem ser monitorados de perto por 48 horas devido ao risco de eventos cardiorrespiratórios. As complicações são mais prováveis de ocorrer com a administração simultânea de várias vacinas.

276.

As reações cardiorrespiratórias adversas são comuns em
bebês prematuros vacinados

> *"Concluímos que eventos cardiorrespiratórios adversos à imunização primária são comuns em bebês prematuros de muito baixo peso".*

Meinus C, Schmalisch G, et al. **Eventos cardiorrespiratórios adversos após vacinação primária de recém-nascidos de muito baixo peso.** *J Pediatr (Rio J)* 2012 março-abril; 88 (2): 137-42.

- Eventos cardiorrespiratórios maiores - apneia, bradicardia e dessaturações - ocorreram em 35% dos prematuros de muito baixo peso após a vacinação.

- Os fatores de risco para eventos cardiorrespiratórios adversos após a vacinação foram baixa idade gestacional e suporte respiratório antes da vacinação.

- Apesar do conhecimento dos fatores predisponentes, é difícil prever quais bebês terão uma reação adversa às suas vacinações e qual a gravidade.

277.

Buijs SC, Boersma B. **Eventos cardiorrespiratórios após a primeira imunização em bebês prematuros: um estudo de coorte prospectivo.** *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012; 156 (3): A3797. [Holandês.]

- Quase 32% dos bebês prematuros vacinados apresentaram reações cardiorrespiratórias. As reações adversas foram mais comuns em bebês mais jovens e com baixo peso.

278

Flatz-Jequier A., Posfay-Barbe KM, et al. **Recorrência de eventos cardiorrespiratórios após a repetição daimunização combinada baseada em DTaP em bebês prematuros de muito baixo peso.** *J Pediatr* setembro de 2008; 153 (3): 429-31.

Mais da metade (51,5%) de todos os bebês prematuros vacinados tiveram uma cardiorrespiratória adversa

após a primeira vacinação, e 18% destes tiveram uma recorrência após a segunda vacinação.

279.

As principais reações adversas são comuns em prematuros bebês que são vacinados

" Eventos cardiorrespiratórios relacionados à vacina são relativamente comuns em bebês prematuros. Os problemas eram muito mais comuns se a vacina fosse administrada em ou antes de 70 dias. "

Sen S, Cloete Y, et al. **Eventos adversos após vacinação em bebês prematuros.** *Acta Paediatr* Agosto de 2001; 90 (8): 916-20.

- Este estudo avaliou a frequência, gravidade e tipos de reações adversas em bebês muito prematuros após a vacinação.
- As reações adversas ocorreram em 38% dos bebês prematuros; 20% tiveram reações adversas importantes, incluindo apnéia, bradicardia ou dessaturações.
- Os bebês com reações graves eram significativamente mais jovens e pesavam menos no momento da vacinação do que os bebês que não apresentaram reações graves.
- Um terço (33%) dos bebês prematuros vacinados aos 70 dias de idade ou menos apresentaram reações adversas importantes em comparação com nenhuma quando vacinados com mais de 70 dias de idade.

280

Faldella G, Galletti S, et al. **Segurança da vacina hexavalente DTaP-IPV-HIb-HBV em bebês muito prematuros.** *Vaccine* , 22 de janeiro de 2007; 25 (6): 1036-42.

"A imunização hexavalente (DTaP, pólio inativada, Hib e hepatite B) pode causar apnéia / bradicardia / dessaturação em bebês prematuros com doença crônica."

- Onze por cento dos recém-nascidos prematuros vacinados apresentaram reações adversas.
- Quase 22% dos recém-nascidos prematuros vacinados com doenças crônicas apresentaram reações adversas.

281

Bebês prematuros devem ser monitorados até 72 horas após a vacinação devido ao aumento da ameaça de complicações cardiorrespiratórias graves

"O monitoramento cardiorrespiratório de bebês prematuros o suficiente para receber sua primeira imunização antes da alta hospitalar deve ser considerado por 72 horas após a imunização."

Lee J, Robinson JL, Spady DW. **Freqüência de apnéia, bradicardia e dessaturações após a primeira imunização contra poliomielite Haemophilus influenzae tipo B inativada por difteria-tétano-coqueluche em bebês prematuros hospitalizados.** *BMC Pediatr* , 19 de junho de 2006; 6:20.

Há um aumento substancial da probabilidade de eventos cardiorrespiratórios adversos em bebês prematuros após a primeira dose de vacinação. O peso atual mais baixo é um fator de risco.

Bebês prematuros vacinados eram significativamente mais propensos a ter um ressurgimento ou aumento de episódios de apneia, bradicardia e dessaturações de oxigênio no sangue do que controles não vacinados (odds ratio, OR = 2,41).

282.

Pourcyrous M, Korones SB, et al. **Interleucina-6, proteína C reativa e respostas cardiorrespiratórias anormais à imunização em bebês prematuros.** *Pediatrics,* março de 1998;
101 (3): E3.

"A frequência de dificuldade cardiorrespiratória e sua gravidade ocasional sugerem a necessidade de monitorar bebês prematuros por aproximadamente 48 horas após a imunização de rotina."

Trinta por cento dos bebês prematuros desenvolveram sinais cardiorrespiratórios anormais dentro de 24 horas após a vacinação.

Os valores da proteína C reativa e da interleucina-6 aumentaram para níveis anormais em todas as crianças, exceto em uma, após a vacinação.

283.

Bebês prematuros que são vacinados têm um alto risco de
apnéia e bradicardia

"Para bebês na UTIN sem apneia durante as 24 horas imediatamente antes da imunização, idade mais jovem, tamanho menor e doença mais grave no nascimento são preditores importantes de apneia pós-imunização."

Klein NP, Massolo ML, et al. **Fatores de risco para o desenvolvimento de apneia após imunização em unidade de terapia intensiva neonatal.** *Pediatrics*, março de 2008; 121 (3): 463-69.

Apneia pré-imunização , baixo peso ao nascer (menos de 2.000 gramas) e idade mais jovem no momento da vacinação (menos de 67 dias) são preditores importantes de apneia pós-imunização .

284.

Schulzke S, Heininger U, et al. **Apnéia e bradicardia em bebês prematuros após imunização com vacinas pentavalentes ou hexavalentes.** *Eur J Pediatr* 2005; 164: 432-35.

"Recomenda-se o monitoramento de todos os bebês prematuros após a imunização na unidade de terapia intensiva neonatal."

- Apnéia ou bradicardia recorrente ou aumentada ocorreu em 13% dos bebês prematuros respiratórios estáveis após o recebimento de vacinas combinadas.

285.

Clifford V, Crawford NW, et al. **Apnéia recorrente pós-imunização: informando re-política de imunização.** *Vaccine* , 5 de agosto de 2011; 29 (34): 5681-87.

Dos bebês prematuros que apresentaram apnéia após as vacinações iniciais, 18% tiveram apnéia recorrente com as vacinações subsequentes.

- Possíveis fatores de risco para recorrência incluem baixo peso ao nascer e hospitalização contínua
para complicações associadas à prematuridade.

286.

Bebês prematuros com muito baixo peso ou idade ao nascer são em risco de apnéia e bradicardia após sua vacinações

"A apneia apareceu com muito mais frequência em crianças mais jovens na época da imunização".

Furck AK, Richter JW, Kattner E. Crianças com **muito baixo peso ao nascer apresentam apenas alguns eventos adversos após a imunização oportuna.** *J Perinatol* fevereiro de 2010; 30 (2): 118-21.

- Apnéia (parada temporária da respiração) e / ou bradicardia (uma freqüência cardíaca anormalmente lenta que não consegue bombear sangue rico em oxigênio suficiente para o corpo) ocorreu em 10,8% dos bebês com peso muito baixo ao nascer após as vacinações.
- Quando a apnéia ocorreu em prematuros após a vacinação, as chances de desenvolver bradicardia também aumentaram significativamente (OR = 6,4).

287.

Sánchez PJ, Laptook AR, et al. **Apnéia após imunização de bebês prematuros.** *J Pediatr* maio de 1997; 130 (5): 746-51.

- Bebês prematuros menores com peso mais baixo foram os mais propensos a apresentar episódios de apnéia e bradicardia nas 72 horas após a vacinação.

288.

Hacking DF, Davis PG, et al. **Freqüência de deterioração respiratória após a imunização em bebês prematuros.** *J Paediatr Child Health,* dezembro de 2010; 46 (12): 742-48.

Alguns bebês com peso extremamente baixo ao nascer apresentaram apnéia de gravidade suficiente após a vacinação para garantir suporte respiratório.

289.

Bebês prematuros correm risco de apneia com risco de vida depois da vacinação

"Ao considerar a imunização para bebês prematuros, os benefícios da imunização precoce devem ser comparados ao risco de apnéia e bradicardia."

Botham SJ, Isaacs D, Henderson-Smart DJ. **Incidência de apnéia e bradicardia em bebês prematuros após imunização com DTPw e Hib - um estudo prospectivo.** *J Paediatr Child Health*, outubro de 1997; 33 (5): 418-21.

- Os bebês prematuros foram monitorados por 24 horas antes e depois de serem vacinados aos 2 meses de idade. Apenas 1 em 98 bebês prematuros teve apnéia e / ou bradicardia antes da vacinação, em comparação com 17 de 98 após a vacinação.

Dos prematuros que desenvolveram apneia e / ou bradicardia após as vacinas, 29% necessitaram de suporte respiratório.

290

Slack HD, Schapira D. **Apneias graves após imunização em bebês prematuros.** *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999 Jul; 81 (1): F67-68.

"Está claro, com base em nossa experiência, que alguns bebês prematuros correm o risco de apneia com risco de vida após a imunização".

Bebês prematuros que são vacinados podem desenvolver apneia grave que requer reanimação.

291.

Cooper PA, Madhi SA, et al. **Apnéia e sua possível relação com a imunização em bebês prematuros.** *Vaccine* , 25 de junho de 2008; 26 (27-28): 3410-13.

Vários bebês prematuros apresentaram apneia dentro de 72 horas após receber as vacinas.

292.

Bebês prematuros têm imaturidades imunológicas e nem sempre devem ser vacinados como bebês nascidos a termo

"Bebês prematuros têm imaturidades imunológicas que podem afetar as respostas à vacina".

D'Angio CT, Salão CB. **Momento da vacinação em bebês prematuros.** *BioDrugs* maio de 2000; 13 (5): 335-46.

- As vacinas administradas a bebês prematuros nem sempre estimulam respostas imunológicas adequadas que normalmente seriam esperadas em bebês nascidos a termo.

  Bebês prematuros doentes podem ser suscetíveis a episódios aumentados de apnéia após a vacinação.

  O cuidado ideal com bebês prematuros requer o reconhecimento de que há exceções à regra geral de que todos os bebês prematuros devem ser vacinados da mesma forma que bebês nascidos a termo.

293.

D'Angio CT. **Imunização ativa de bebês prematuros e com baixo peso ao nascer: uma revisão de imunogenicidade, eficácia e tolerabilidade.** *Paediatr Drugs* 2007; 9 (1): 17-32.

"Os bebês prematuros podem ter títulos de anticorpos persistentemente mais baixos do que os bebês a termo , mesmo anos após a imunização inicial".

Bebês prematuros têm "imaturidades imunológicas" que podem diminuir a eficácia da vacina.

Bebês prematuros doentes têm episódios aumentados de apnéia ou complicações cardiorrespiratórias após suas vacinações.

294.

A vacinação de bebês com peso extremamente baixo ao nascer aumenta o risco de sepse, suporte respiratório e intubação

"Todos os bebês com peso extremamente baixo ao nascer na unidade de terapia intensiva neonatal tiveram um aumento na incidência de avaliações de sepse e aumento do suporte respiratório e intubação após a imunização de rotina."

DeMeo SD, Raman SR, et al. **Eventos adversos após a imunização de rotina de bebês com peso extremamente baixo ao nascer .** *JAMA Pediatr* 2015 01 de junho.

- Neste estudo, os pesquisadores avaliaram 13.926 bebês com peso extremamente baixo ao nascer com 28 semanas de gestação ou menos para comparar a incidência de avaliações de sepse, suporte respiratório, intubação endotraqueal, convulsões e morte nos 3 dias antes e após as vacinações.
- A maioria das crianças (91%) recebeu pelo menos 3 vacinas entre 53 e 110 dias de idade.
- A incidência de avaliações de sepse quase quadruplicou do período pré-vacinação ao pós-vacinação (razão de taxas ajustada, ARR = 3,7). A necessidade de suporte respiratório (ARR = 2,1) e intubação (ARR = 1,7) também aumentaram significativamente no período pós-vacinação .
- A sepse é uma doença potencialmente fatal em que o corpo apresenta uma resposta inflamatória severa a uma infecção. As avaliações de sepse que produziram um resultado de hemocultura positivo aumentaram 81% no período pós-vacinação em comparação com o período pré-vacinação .
- Cinco bebês morreram dentro de 3 dias após receberem suas vacinas.
- A incidência pós-vacinação de eventos adversos foi significativamente maior em comparação com o período pré-vacinação , independentemente do tipo de vacina ou combinação de vacinas administradas.
- Bebês com idade gestacional mais baixa tiveram um risco significativamente maior de avaliações de sepse e necessidade de intubação endotraqueal no período pós-vacinação , em comparação com bebês mais velhos.

Bebês a termo com baixo peso ao nascer têm um risco significativo de ser levado às pressas para um pronto-socorro e internado em um hospital após receber vacinas

> *"O baixo peso ao nascer parece estar correlacionado com um risco aumentado de visitas ao pronto-socorro dentro de 24 horas após a vacinação."*

Wilson K., Hawken S, et al. **Impacto do peso ao nascer a termo nas taxas de visitas ao pronto-socorro e internações hospitalares após a vacinação aos 2 meses de idade.** *Vaccine*, 26 de outubro de 2011;
29 (46): 8267-74.

- Este estudo investigou se os bebês que nasceram a termo, mas com baixo peso ao nascer, têm um risco aumentado de eventos adversos após a vacinação aos 2 meses de idade.
- A incidência de "visita ao pronto-socorro e internação hospitalar" durante os primeiros 3 dias pós-vacinação foi comparada a um período de controle 9-18 dias após a vacinação.

As visitas ao pronto-socorro ocorreram com uma taxa significativamente maior em bebês a termo no grupo de menor peso ao nascer em comparação com aqueles em grupos de maior peso ao nascer (incidência relativa, RI = 1,25) e quando foram vacinados antes dos 60 dias de idade em comparação com após 60 dias de idade (RI = 1,57).

As visitas ao pronto-socorro ocorreram principalmente nas primeiras 24 horas após a vacinação.

Vacinas hexavalentes e morte súbita infantil

As vacinas individuais são frequentemente combinadas em uma seringa para evitar que a criança tome várias injeções. Por exemplo, bebês e crianças pequenas em muitos países europeus recebem uma série de injeções hexavalentes destinadas a proteger contra 6 doenças diferentes: difteria, tétano, coqueluche, poliomielite, *Haemophilus influenzae* tipo b e hepatite B. Embora as injeções hexavalentes possam ser mais convenientes para famílias, eles podem ser menos seguros do que outras opções.

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que as injeções hexavalentes aumentam significativamente o risco de mortes súbitas e inesperadas em crianças pequenas. Por exemplo, em um estudo, as crianças tinham 23 vezes mais probabilidade de morrer 2 dias após a quarta dose de uma injeção hexavalente, em comparação com o número de casos que normalmente seriam esperados. Em outro estudo, os bebês tiveram um risco 2 vezes maior de morte súbita do bebê até 2 semanas após a primeira dose de uma injeção hexavalente ou após a co-administração de 6 vacinas individuais.

Autópsias de crianças que morreram logo após receberem injeções hexavalentes mostraram achados incomuns em seus cérebros, incluindo neuropatologia anormal. Os pais e pediatras devem estar cientes de que tais fatalidades são possíveis após injeções hexavalentes ou vacinas múltiplas administradas concomitantemente. (O estudo Goldman e Miller na página 17 também descobriu que mortes são possíveis depois que as crianças recebem várias vacinas simultaneamente.)

296.

As vacinas hexavalentes aumentam significativamente o risco de mortes súbitas e inesperadas em crianças pequenas

“Essas descobertas com base na notificação espontânea ... constituem um sinal para uma das duas vacinas hexavalentes que devem levar à vigilância intensificada para mortes inesperadas após a vacinação.”

von Kries R, Toschke AM, et al. **Mortes repentinas e inesperadas após a administração de vacinas hexavalentes (difteria, tétano, coqueluche, poliomielite, hepatite B, Haemophilius influenzae tipo b): há sinal?** *Eur J Pediatr* fevereiro de 2005; 164 (2): 61-69.

- Mortes repentinas em crianças pequenas logo após receberem uma injeção hexavalente - 6 vacinas diferentes em uma seringa - foram relatadas. (A justificativa para as vacinas hexavalentes era reduzir o número de injeções que as crianças recebem para aumentar a conformidade e a cobertura da vacinação.)
- Este artigo analisou o risco de morte súbita inesperada em crianças pequenas dentro de 1 a 28 dias após o recebimento de uma vacina hexavalente.

  As taxas de mortalidade padronizadas (SMR) não foram significativamente maiores do que o esperado no primeiro dia após receber uma vacina hexavalente durante a infância. No segundo ano de vida, as crianças eram significativamente mais propensas a morrer em 1 dia (SMR = 31,3) ou 2 dias (SMR = 23,5) após a vacinação hexavalente.

  Essas descobertas não podem ser atribuídas a limitações das fontes de dados, portanto, há uma baixa probabilidade de serem coincidentes.

297.

As vacinas hexavalentes aumentam significativamente o risco de morte infantil repentina

“Em nosso estudo, apenas a primeira dose [de uma vacina hexavalente] ... parece ter um aumento estatisticamente significativo no risco de morte súbita de bebês.”

Traversa G, Spila-Alegiani S, et al. **Mortes repentinas e vacinações durante os primeiros dois anos de vida na Itália: um estudo de série de casos.** *PloS One* , 26 de janeiro de 2011; 6 (1): e16363.

- Este estudo foi realizado para determinar se as vacinas hexavalentes aumentam o risco de morte súbita inesperada nos primeiros dois anos de vida.
- Houve um aumento estatisticamente significativo de 2 vezes no risco de morte súbita infantil 0-14 dias após a primeira dose de um produto hexavalente (razão de taxas, RR = 2,2) ou a co-administração de 6 antígenos (RR = 1,9).
- Houve um aumento estatisticamente significativo do risco de morte súbita infantil 0-7 dias após a primeira dose de qualquer vacinação (RR = 1,5).

298.

Kuhnert R, Hecker H, et al. **Um método de série de casos autocontrolado modificado para examinar a associação entre vacinações multidose e morte.** *Stat Med* 2011; 30 (6): 666-77.

- Este artigo reanalisou um estudo publicado anteriormente sobre vacinas e morte súbita infantil usando métodos estatísticos refinados.
- A reanálise descobriu que os bebês tinham um risco aumentado de morte súbita infantil dentro de 3 dias após receber uma segunda dose de uma vacina pentavalente ou hexavalente (estimativa de risco = 2,56).

299.

As mortes súbitas ocorrem com mais frequência dentro de alguns dias após vacinas hexavalentes

"A Empresa avaliou se o número de mortes súbitas relatadas [após a vacinação hexavalente] excedeu o número que se poderia esperar que ocorresse por coincidência."

GlaxoSmithKline. **Relatório confidencial de segurança clínica biológica e farmacovigilância às autoridades regulatórias sobre Infanrix ™ hexa**

(combinação de difteria, tétano e coqueluche acelular, hepatite B, poliomielite inativada e vacina contra Haemophilus influenzae tipo B), vacina de 23 de outubro de 2009 a 22 de outubro de 2011. *Resumo confidencial da GSK Relatório* de transição de 16 de dezembro de 2011: 246-49.

- Um fabricante europeu de vacina hexavalente produziu uma avaliação confidencial sobre se o número de mortes súbitas relatadas após o recebimento de sua vacina combinada excedeu a taxa de incidência de fundo.

- As mortes súbitas relatadas dentro de 20 dias após a vacinação hexavalente foram tabuladas ao longo de um período de 2 anos. Ocorreram 67 mortes súbitas relatadas em 20 dias após a vacinação durante o primeiro ano de vida e 8 mortes súbitas relatadas em 20 dias após a vacinação durante o segundo ano de vida.

- O fabricante concluiu que o número de mortes súbitas relatadas após o recebimento de sua vacina hexavalente ficou abaixo do número de casos esperado.

- Apesar da conclusão do fabricante de que sua vacina hexavalente não aumenta o risco de morte súbita, a Tabela 36 na página 249 do relatório confidencial mostra que 65 (97%) das 67 mortes infantis súbitas ocorreram nos primeiros 10 dias após a vacinação e apenas 2 mortes ocorreram nos próximos 10 dias.

- Seis (75%) das 8 mortes súbitas em crianças durante o segundo ano de vida ocorreram nos primeiros 3 dias após a vacinação.

  A conclusão do fabricante foi baseada em um número *estimado* de crianças realmente vacinadas e não foi estratificado por idade dentro dos dois grupos de idade.

  O relatório confidencial foi disponibilizado ao público pelo Tribunal italiano.

300

Autópsias de crianças que morreram logo após receberem vacinas hexavalentes confirmam patologia cerebral anormal

"Cálculos brutos da epidemiologia local são compatíveis com uma associação entre vacinação hexavalente e casos incomuns de morte súbita infantil."

Zinka B, Rauch E, et al. **Casos inexplicáveis de morte súbita infantil logo após a vacinação hexavalente.** *Vaccine* 2006; 24 (31-32): 5779-80.

- Este documento documentou 6 casos de morte súbita infantil que ocorreram dentro de 48 horas após a administração de uma vacinação hexavalente.
- As autópsias das crianças mostraram achados incomuns em seus cérebros, incluindo neuropatologia anormal.
- Houve um aumento de 13 vezes no risco de morte súbita após a vacinação hexavalente em comparação com um período anterior, quando a vacina multidose não estava disponível.
- Os pais e pediatras devem estar cientes de que tais fatalidades são possíveis após as vacinas hexavalentes.

301.

D'Errico S, Neri M, et al. **Beta-triptase e aumento quantitativo de mastócitos em morte súbita de lactentes após imunização hexavalente.** *Forensic Sci Int* 2008 6 de agosto; 179 (2-3): e25-29

- *"Dados clínicos, descobertas post-mortem ... e análises laboratoriais nos permitem concluir que a insuficiência respiratória aguda provavelmente devido ao choque relacionado à imunização pós-hexavalente foi a causa da morte."*

Os cientistas realizaram uma autópsia em um bebê de 3 meses que morreu dentro de 24 horas após receber a vacina hexavalente e concluíram que a vacinação multi-dose foi a causa da morte.

302.

As autópsias devem ser realizadas em todas as crianças que morrem de repente depois de receber vacinas

"Este caso oferece uma visão única sobre o possível papel da vacina hexavalente em desencadear um resultado letal em um bebê vulnerável."

Ottaviani G, Lavezze AM, Matturri L. **Síndrome da morte súbita do lactente (SMSL) logo após a vacinação hexavalente: outra patologia na suspeita de SMSL?** *Virchows Archiv* 2006; 448: 100-104.

Neste artigo, os cientistas documentam o caso de uma criança de 3 meses que morreu repentina e inesperadamente logo após receber uma vacinação hexavalente (seis vacinas em uma única injeção).

- Qualquer caso de morte súbita inesperada que ocorra logo após a vacinação deve passar por uma autópsia completa, incluindo dissecção do tronco cerebral e um exame do sistema de condução cardíaca, caso contrário, uma verdadeira associação entre vacinação e morte pode escapar à detecção.

303.

Matturri L, Del Corno G, Lavezzi SOU. **Morte súbita de bebês após vacinação hexavalente : um estudo neuropatológico.** *Curr Med Chem* 2014 março; 21 (7): 941-46.

"Nossa hipótese é que os componentes da vacina podem ter um papel direto em desencadear um resultado letal em bebês vulneráveis".

- Os cientistas examinaram várias mortes repentinas de bebês que ocorreram 7 dias após a vacinação hexavalente.
- Os autores deste artigo recomendam que todas as mortes súbitas de bebês que ocorrem logo após a vacinação hexavalente devem ser exaustivamente investigadas por um patologista especialista para avaliar objetivamente o possível papel da vacina multidose em causar SMSI.

Câncer e infecções naturais

Várias doenças têm propriedades oncolíticas (anticancerígenas) . Por exemplo, a remissão do tumor após a infecção do sarampo está bem documentada na literatura médica. Os cientistas sabem há bastante tempo que as infecções no início da vida protegem contra vários tipos de câncer na vida adulta. As crianças nascidas posteriormente têm menos câncer do que os primogênitos porque são expostas a mais infecções de seus irmãos no início da vida. As crianças que vão para a creche no início da vida estão mais protegidas contra o câncer pelo mesmo motivo. A vacinação negava aos bebês oportunidades de se infectarem naturalmente e, com essa redução na exposição à doença, havia uma compensação - aumento das taxas de câncer.

Numerosos estudos confirmaram uma ligação entre vacinações e taxas mais altas de câncer. As crianças que contraem doenças infantis, como sarampo, caxumba e varicela, ficam significativamente protegidas contra vários tipos de câncer mais tarde na vida. Crianças vacinadas contra doenças infantis são impedidas de desenvolver essa proteção anticâncer . Eles estão trocando

um risco reduzido de infecções por um risco aumentado de desenvolver câncer mais tarde na infância ou na idade adulta.

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que as infecções protegem contra o câncer, enquanto as vacinas - projetadas para prevenir infecções - aumentam as taxas de câncer. Por exemplo, Newhouse descobriu que mulheres que contraíram caxumba, sarampo, rubéola ou varicela tiveram uma redução estatisticamente significativa no risco de desenvolver câncer de ovário. Kölmel descobriu que indivíduos que contraíram gripe, sarampo, caxumba ou varicela tiveram um risco reduzido de desenvolver câncer de pele mais tarde na vida. Outros pesquisadores descobriram que pessoas com histórico de varicela ou gripe estão significativamente protegidas contra tumores cerebrais.

Albonico descobriu que os adultos estão significativamente protegidos contra cânceres que não sejam de mama - genital, próstata, gastrointestinal, pele, pulmão, nariz-orelha-garganta e outros - se contraíram sarampo, rubéola ou varicela no início da vida. Montella descobriu que contrair sarampo na infância reduz o risco de desenvolver câncer linfático na idade adulta. Alexander descobriu que a infecção com sarampo durante a infância protege significativamente - reduz o risco pela metade - contra o desenvolvimento da doença de Hodgkin. Glaser também descobriu que o câncer de linfa é significativamente mais provável em adultos que não foram infectados com sarampo, caxumba ou rubéola na infância.

Gilham descobriu que bebês com menos exposição a infecções comuns têm maior risco de desenvolver leucemia infantil. Urayama também descobriu que a exposição precoce a infecções protege contra a leucemia. Outros estudos confirmam que as crianças que recebem vacinas MMR, pertussis ou hepatite B têm um risco significativamente elevado de desenvolver leucemia.

304.

Mulheres que contraíram caxumba na infância eram significativamente menos propensas a desenvolver câncer de ovário quando adultas

"Os controles benignos deram uma história de parotidite de caxumba com muito mais freqüência do que as pacientes com doenças ovarianas malignas. Uma associação causal com um possível valor de proteção é sugerida. "

West RO. **Estudo epidemiológico das doenças malignas dos ovários.** *Cancer* 1966; 19: 1001-07.

Este estudo comparou 97 mulheres com neoplasias ovarianas com 97 mulheres com tumores ovarianos benignos. Diversas variáveis foram analisadas para determinar se havia diferenças significativas entre os dois grupos.

Mulheres com tumores ovarianos benignos foram estatisticamente mais propensas do que mulheres com doenças malignas ao ovário a contrair caxumba mais cedo na vida.

305.

Menczer J, Modan M, et al. **Possível papel do vírus da caxumba na etiologia do câncer de ovário.** *Cancer,* abril de 1979; 43 (4): 1375-79.

Este estudo comparou os níveis de anticorpos contra caxumba em 84 mulheres com câncer de ovário e 84 mulheres com problemas de saúde não malignos .

Ambos os grupos tiveram taxas de infecção semelhantes, conforme indicado pela evidência sorológica, mas as mulheres com câncer de ovário tinham 1) títulos de anticorpos contra caxumba mais baixos e 2) uma taxa mais baixa de história clínica de caxumba, sugerindo que elas tinham caxumba subclínica (assintomática).

A caxumba subclínica - em contraste com a caxumba sintomática - pode estar relacionada à incompetência imunológica que permite o desenvolvimento de câncer de ovário.

306.

Uma infecção contra caxumba - mas não vacinação contra caxumba - protege as mulheres contra o câncer de ovário

"Nosso estudo sugere ... benefícios anticâncer de longo prazo não previstos de uma infecção por caxumba."

Cramer DW, Vitonis AF, et al. **Caxumba e câncer de ovário: interpretação moderna de um associação histórica.** *Cancer Causes Control,* agosto de 2010; 21 (8): 1193-1201.

Os cientistas obtiveram o sangue de 161 mulheres com caxumba e 194 controles saudáveis para determinar se a caxumba fornece imunidade

contra o câncer de ovário ao produzir anticorpos anticâncer contra uma glicoproteína anormalmente expressa, MUC1.

- Os cientistas também realizaram uma meta-análise de todos os estudos publicados sobre caxumba e câncer de ovário.
- Este estudo descobriu que os anticorpos anticâncer (MUC1) em mulheres infectadas com caxumba sintomática são significativamente maiores quando comparados a mulheres sem um caso ativo da doença.
- Os resultados agrupados da meta-análise de todos os estudos pertinentes descobriram que as mulheres com histórico de caxumba tiveram uma redução de 19% no risco de câncer de ovário (odds ratio, OR = 0,81).
- A vacinação contra caxumba apenas cria anticorpos anti-caxumba , não a proteção anticâncer , que requer uma infecção real com caxumba sintomática.
- De 1978 a 1998, as taxas de tumores endometrioides e de células claras aumentaram entre as mulheres brancas. Esses são os tipos de câncer de ovário mais fortemente ligados e protegidos por anticorpos anticâncer produzidos pela infecção natural da caxumba (suprimidos pelo aumento das taxas de vacinação durante este período).
- Este estudo fornece a primeira explicação biologicamente plausível mostrando como a infecção por caxumba - mas não a vacinação contra caxumba - fornece imunidade contra MUC1, uma glicoproteína relacionada ao câncer.

307.

Mulheres com infecções anteriores de caxumba, sarampo, rubéola ou varicela eram significativamente menos propensas a desenvolver câncer de ovário

"Em nossas pacientes, dois fatores de proteção contra o carcinoma de ovário parecem estar operando, uma história de gravidez e de infecção por caxumba, sarampo, rubéola ou varicela."

Newhouse ML, Pearson RM, et al. **Um estudo de caso-controle de carcinoma de ovário.** *Br J Prev Soc Med* 1977 Set; 31 (3): 148-53.

- Os cientistas compararam 300 mulheres com diagnóstico de câncer de ovário com 300 mulheres hospitalizadas com uma condição ginecológica diferente do câncer de ovário, e com outro grupo de controle formado por 300 mulheres que viviam nas mesmas vizinhanças das pacientes com câncer de ovário.
- Em comparação com as mulheres nos grupos de controle, menos mulheres com câncer de ovário poderiam se lembrar de terem sido infectadas com caxumba, sarampo, rubéola ou varicela.
- Uma história de contração de caxumba, sarampo, rubéola ou varicela foi associada a uma redução estatisticamente significativa - 39%, 53%, 38% e 34%, respectivamente - no risco relativo de desenvolver câncer de ovário.
- O risco relativo de desenvolver câncer de ovário foi significativamente reduzido em mulheres com história positiva de caxumba (RR = 0,61), sarampo (RR = 0,47), rubéola (RR = 0,62) ou varicela (RR = 0,66).
- Uma história de gravidez e o uso de anticoncepcionais orais também mostraram efeitos protetores significativos contra o câncer de ovário.

308.

Adultos com infecções anteriores de gripe, sarampo, caxumba ou varicela são menos propensos a se desenvolver melanoma maligno

"O estudo confirma a hipótese de que existe uma relação inversa entre infecções febris e melanoma maligno…."

Kölmel KF, Gefeller O, et al. **Infecções febris e melanoma maligno: resultados de um caso estudo de controle.** *Melanoma Res* 1992; 2 (3): 207-11.

Este estudo comparou 139 pacientes com melanoma hospitalizados com 271 controles para determinar se as infecções febris fornecem imunidade natural contra o câncer de pele (melanoma maligno).

Indivíduos que contraíram sarampo, caxumba ou varicela na infância tiveram um risco menor de desenvolver melanoma mais tarde na vida.

- Os adultos foram significativamente protegidos contra o melanoma maligno se tivessem uma doença infecciosa crônica (OR = 0,32) uma ferida infecciosa (OR = 0,21), ou se tivessem contraído influenza durante o período anterior de 5 anos (OR = 0,32).

- Adultos com duas ou mais infecções febris durante o período anterior de 5 anos foram substancialmente menos propensos a desenvolver melanoma maligno quando comparados a adultos sem infecções febris durante este período (OR = 0,20).

309.

Kölmel KF, Pfahlberg A, et al. **Risco de infecções e melanoma: resultados de um multicentro Estudo de caso-controle do IBPC . Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento de Câncer.** *Melanoma Res* 1999; 9 (5): 511-19.

- Este estudo comparou a história de infecções graves em 603 pacientes com melanoma europeus e israelenses com a de 627 controles populacionais.

- Reduções significativas no risco de melanoma foram encontradas em quase todas as infecções, incluindo influenza (OR = 0,65) e pneumonia (OR = 0,45). Febres mais altas e um número crescente de infecções também reduziram o risco de melanoma.

310.

As doenças infecciosas, incluindo varicela e gripe, reduzem significativamente o risco de desenvolver um tumor cerebral

> *"Neste relatório, apresentamos suporte sorológico para a descoberta de que os casos de glioma eram menos prováveis do que os controles de ter infecção por varicelazoster ou de ter anticorpos para esse vírus."*

Wrensch M, Weinberg A, et al. **A infecção prévia com o vírus varicela-zóster influencia o risco de glioma adulto?** *Am J Epidemiol,* 1 de abril de 1997; 145 (7): 594-97.

- Os cientistas compararam 381 adultos com glioma (tumores cerebrais) com 414 controles de gênero, idade e etnia para determinar se ter uma história de infecção pelo vírus varicela-zóster reduz o risco de desenvolver um glioma.
- Adultos com glioma foram significativamente menos propensos do que os controles a relatar uma história de varicela (OR = 0,40) ou herpes (OR = 0,50).

  Os exames de sangue medindo anticorpos contra o vírus varicela-zóster confirmaram que os casos de glioma eram menos prováveis do que os controles de ter varicela.

311.

Schlehofer B, Blettner M, et al. **Papel da história médica no desenvolvimento do tumor cerebral. Resultados do estudo internacional de tumor cerebral em adultos** . *Int J Cancer* 19 de julho de 1999; 82 (2):
155-60.

> *"Os riscos reduzidos de glioma em indivíduos que relatam uma história de ... doenças infecciosas podem indicar uma influência de fatores imunológicos no desenvolvimento do glioma."*

Os cientistas compararam 1.509 pacientes com tumor cerebral de seis países com 2.493 controles para determinar se certas condições médicas causam tumores cerebrais.

Indivíduos que relataram histórico de doenças infecciosas, incluindo influenza, tiveram redução de 28% no risco de desenvolver glioma (OR = 0,72).

312.

Infecções por varicela selvagem protegem contra o cérebro tumores

"Foram relatadas associações inversas estatisticamente significativas de glioma adulto com história de varicela e anticorpos da imunoglobulina G para o vírus varicelazoster".

Wrensch M, Weinberg A, et al. **História de varicela e herpes zoster e prevalência de anticorpos para o vírus varicela-zóster e três outros vírus do herpes entre adultos com glioma e controles.** *Am J Epidemiol* 15 de maio de 2005; 161 (10): 929-38.

Este estudo comparou 229 adultos com glioma (tumores cerebrais) a 229 controles. Os casos foram significativamente menos prováveis do que os controles para relatar uma história de varicela (razão de chances, OR = 0,59). Eles também tinham níveis de anticorpos significativamente mais baixos para o vírus varicela-zóster (OR = 0,41).

313.

Canniff J, Donson AM, et al. **Citotoxicidade de células de glioblastoma mediada ex vivo por células T específicas do vírus varicela-zóster .** *J Neurovirol* outubro de 2011; 17 (5): 448-54.

"Evidências clínicas ou laboratoriais de infecção pelo vírus varicela-zóster foram consistentemente associadas a menor risco de glioma em estudos de caso-controle , sugerindo um efeito protetor contra o glioma."

314.

Lee ST, Bracci P, et al. **Interação da história de alergia e anticorpos para proteínas específicas do vírus varicela-zoster no risco de glioma.** *Int J Cancer* 1 de maio de 2014; 134 (9): 2199-210.

"O glioma é o câncer mais comum do sistema nervoso central, mas com poucos fatores de risco confirmados. Tem sido inversamente associada à varicela, zona e sororreatividade ao vírus da varicela. "

315.

As doenças infantis vivenciadas no início da vida protegem contra muitos tipos diferentes de câncer mais tarde na vida

> *"Os resultados deste estudo mostram consistentemente um risco menor de câncer em pacientes com histórico de doenças infecciosas febris na infância."*

Albonico HU, Bräker HU, Hüsler J. **Doenças infecciosas infecciosas da infância na história de pacientes com câncer e controles pareados.** *Med Hypotheses* outubro de 1998; 51 (4): 315-20.

- Os cientistas compararam 379 pacientes com câncer com 379 controles para determinar se as doenças infecciosas febris na infância estão associadas a um risco reduzido de câncer na idade adulta.
- Os adultos foram significativamente protegidos contra cânceres não relacionados à mama - genital, próstata, gastrointestinal, pele, pulmão, orelha-nariz-garganta e outros - se contraíram sarampo (OR = 0,45), rubéola (OR = 0,38) ou varicela (OR = 0,62) mais cedo na vida.
- O número total de doenças infecciosas febris na infância também foi associado a uma redução significativa do risco de câncer. Por exemplo, houve uma redução de 20% no risco de câncer mais tarde na vida para cada caso de sarampo, caxumba, rubéola, varicela, coqueluche ou escarlatina ocorridos no início da vida.

  Adultos com história de três ou quatro infecções febris tiveram 60% menos probabilidade de desenvolver cânceres não mamários do que adultos que nunca tiveram infecção febril (OR = 0,40). Aquelas com mais de quatro infecções febris tiveram 76% menos probabilidade de desenvolver cânceres não mamários (OR = 0,24).

  Não houve associação estatisticamente significativa entre doenças infecciosas infecciosas febris na infância e câncer de mama.

316.

Há uma correlação entre as práticas de saúde modernas que reduziram as taxas de doenças infecciosas e aumentaram as taxas de câncer

"Com a diminuição da mortalidade por doenças infecciosas, pode ter havido uma redução na ativação de mecanismos imunológicos contra células transformadas nas fases iniciais da carcinogênese."

Mastrangelo G, Fadda E, Milan G. O **câncer aumentou após uma redução das infecções na primeira metade deste século na Itália: implicações etiológicas e preventivas.** *Eur J Epidemiol* 1998 Dez; 14 (8): 749-54.

- Este trabalho comparou uma grande redução de infecções na primeira metade do 20 th século em Itália com um aumento da taxa de cancros.
- Estudos mostram que as células cancerosas podem ser destruídas pela resposta imunológica de uma pessoa a doenças infecciosas. Por outro lado, o crescimento do câncer pode ser devido a menos exposições não letais a germes.
- Cada redução de 2% na mortalidade por doenças infecciosas foi seguida por um aumento de 2% na mortalidade por câncer dez anos depois.
- Este artigo fornece fortes evidências de uma associação entre a diminuição das taxas de doenças infecciosas e o aumento das taxas de câncer.

317.

Hoffmann, FL. **A mortalidade por câncer no hemisfério ocidental.** *J Cancer Res* 1 de janeiro de 1916; 21

- Este artigo analisou as taxas de mortalidade em quatro grandes cidades norte-americanas durante o final do 19 th e início de 20 th séculos.
- Durante este período, as práticas de saúde modernas reduziram drasticamente os casos de varíola,

difteria e outras doenças infecciosas. No entanto, após esse declínio, a taxa de mortalidade por câncer aumentou 55%.

318.

Numerosos estudos confirmam que doenças infecciosas agudas proteger contra vários tipos de câncer

"Muitas novas vacinas foram introduzidas nos últimos anos para combater doenças infecciosas comuns, e algumas menos comuns. A maior incidência de alguns tipos de câncer entre indivíduos de um nível socioeconômico mais elevado pode refletir os aspectos negativos da exposição reduzida a infecções agudas. "

Hoption Cann SA, van Netten JP, et al. **Infecções agudas como meio de prevenção do câncer: efeitos opostos às infecções crônicas?** *Cancer Detect Prev* 2006; 30 (1): 83-93.

- Este artigo examinou a literatura histórica e as evidências epidemiológicas (estudos de caso-controle e coorte) sobre a relação entre infecções agudas e câncer.
- Vários estudos proporcionam fortes provas de que o aumento da incidência do cancro no início dos anos 20 th século foi devido à diminuição da incidência de doenças infecciosas agudas.
- Crianças expostas a doenças infecciosas febris ganham proteção significativa contra múltiplos cânceres na idade adulta.
- Adultos expostos a infecções agudas comuns obtêm proteção significativa contra tumores cerebrais, melanoma e cânceres múltiplos.
- Uma maior frequência de infecções se correlaciona com um maior efeito protetor contra o câncer.
- Infecções acompanhadas de febre - infecções febris - fornecem a melhor proteção contra o câncer. A supressão da febre durante a infecção pode aumentar significativamente a morbidade e a mortalidade.
- Embora as infecções agudas protejam contra o câncer, algumas infecções crônicas podem causar doenças malignas.

319.

O sarampo e outras infecções infantis protegem contra câncer do sistema linfático

"Nossas descobertas fornecem suporte adicional para a hipótese de que as infecções pelos patógenos mais comuns da infância podem proteger contra o linfoma de Hodgkin.... Além disso, nosso estudo mostra que o sarampo pode fornecer um efeito protetor contra o linfoma não-Hodgkin . "

Montella M, Maso LD, et al. **As doenças infantis afetam o risco de LNH e LH? Um estudo de caso-controle do norte e do sul da Itália.** *Leuk Res,* agosto de 2006; 30 (8): 917-22.

Os cientistas compararam 225 pessoas com linfoma não-Hodgkin e 62 pessoas com linfoma Hodgkin a 504 pessoas sem câncer do sistema linfático.

Este artigo fornece evidências de que contrair sarampo na infância reduz o risco de desenvolver câncer linfático na idade adulta.

320

Alexander FE, Jarrett RF, et al. **Fatores de risco para doença de Hodgkin por vírus Epstein-Barr (EBV) status: infecção prévia por EBV e outros agentes.** *Br J Cancer,* março de 2000; 82 (5): 1117-21

"Esses resultados apóiam evidências anteriores de que a exposição precoce à infecção protege contra a doença de Hodgkin."

Os cientistas compararam 118 adultos jovens (16-24 anos de idade) com diagnóstico de doença de Hodgkin com 237 controles pareados por sexo e idade .

A infecção por sarampo durante a infância foi significativamente protetora contra o desenvolvimento da doença de Hodgkin (OR = 0,53).

A infecção por duas ou mais doenças infantis (sarampo, caxumba, rubéola, varicela ou coqueluche) foi significativamente protetora contra o desenvolvimento da doença de Hodgkin (OR = 0,45).

321.

O câncer de linfa é mais provável em adultos que não foram infectados com sarampo, caxumba ou rubéola durante a infância

"Nossos dados de base populacional ... mostraram algumas evidências de que as infecções na infância atrasam para uma idade mais avançada e aumenta o risco de linfoma de Hodgkin positivo para o vírus Epstein-Barr em adultos jovens."

Glaser SL, Keegan TH, et al. **Exposição a infecções na infância e risco de linfoma de Hodgkin definido pelo vírus Epstein-Barr em mulheres.** *Int J Cancer* , 1 de julho de 2005; 115 (4): 599-605.

- O linfoma de Hodgkin (ou doença de Hodgkin) é um câncer do tecido linfático, que é encontrado nos gânglios linfáticos, baço, fígado e medula óssea.
- O vírus Epstein-Barr (EBV) é encontrado em alguns tumores linfáticos. (Mononucleose infecciosa é infecção por EBV retardada.)
- Este estudo foi desenvolvido para investigar se as infecções comuns na infância influenciam o risco de desenvolver linfoma de Hodgkin e se o risco varia quando o EBV é detectado em tumores linfáticos.
- Os cientistas compararam 268 mulheres com diagnóstico de linfoma de Hodgkin a 325 controles de gênero e idade sem a doença.
- Ter pelo menos uma das três doenças comuns da infância (sarampo, caxumba ou rubéola) reduziu o risco de linfoma de Hodgkin EBV-positivo em mulheres de 19 a 44 anos de idade (OR = 0,30).
- Ter uma história de sarampo antes dos 10 anos versus depois dos 10 anos (atrasado) forneceu proteção significativa contra o linfoma de Hodgkin EBV-positivo (OR = 0,04).

A doença de Hodgkin é mais provável em adultos que não foram infectados com coqueluche,

sarampo, caxumba, varicela ou gripe durante a infância

"As taxas de risco da doença de Hodgkin tendem a ser mais baixas para homens que tiveram várias doenças contagiosas comuns na infância."

Paffenbarger RS Jr, Wing AL, Hyde RT. **Características em jovens indicativas de doença de Hodgkin de início na idade adulta .** *J Natl Cancer Inst* 1977 maio; 58 (5): 1489-91.

- Este estudo comparou 45 homens que morreram da doença de Hodgkin a 180 controles.

Homens que morreram de doença de Hodgkin tiveram menos doenças contagiosas comuns na infância do que os controles.

Uma história de coqueluche, sarampo, caxumba, varicela ou gripe reduziu o risco de morte por doença de Hodgkin.

323.

Gutensohn N, Cole P. **Childhood social environment and Hodgkin's disease.** *N Engl J Med* 1981; 304: 135-40.

"O risco (da doença de Hodgkin) está associado a um conjunto de fatores que tendem a diminuir ou retardar a exposição precoce a infecções."

- Este estudo comparou 225 pessoas com doença de Hodgkin a 447 controles.

Indivíduos com cinco ou mais irmãos tinham quase metade do risco de contrair a doença de Hodgkin em comparação com aqueles que tinham apenas um ou nenhum. O risco também foi reduzido em pessoas com parto tardio.

Indivíduos com doença de Hodgkin tinham duas vezes mais chances de viver em casas de uma única família em vez de casas de várias famílias e tiveram menos companheiros de brincadeira do que os controles durante a infância.

324.

A exposição precoce a infecções comuns desenvolve e amadurece o sistema

imunológico, reduzindo significativamente o risco de câncer de linfa

"A exposição precoce a outras crianças em creches e creches parece diminuir o risco de linfoma de Hodgkin em adultos jovens, provavelmente facilitando a exposição infantil a infecções comuns e promovendo a maturação da imunidade celular."

Chang ET, Zheng T, et al. **Ambiente social na infância e linfoma de Hodgkin: novos achados de um estudo caso-controle de base populacional .** *Biomarcadores de Epidemiol do Câncer Prev*
Agosto de 2004; 13 (8): 1361-70.

Este estudo comparou 565 pessoas com linfoma de Hodgkin a 679 controles.

Pessoas de 15 a 54 anos de idade que frequentaram a creche ou creche por pelo menos um ano durante a primeira infância tiveram um risco significativamente reduzido de desenvolver linfoma de Hodgkin (OR = 0,64).

325.

Rudant J, Orsi L, et al. **Linfoma de Hodgkin infantil, linfoma não-Hodgkin e fatores relacionados ao sistema imunológico: o Estudo Escale (SFCE).** *Int J Cancer* , 1 de novembro de 2011;
129 (9): 2236-47.

"Uma maturação anormal do sistema imunológico pode desempenhar um papel no linfoma de Hodgkin infantil ou no linfoma não Hodgkin ."

Este estudo comparou 128 crianças com linfoma de Hodgkin e 164 crianças com linfoma não Hodgkin com 1.312 crianças sem câncer do sistema linfático.

Crianças com câncer do sistema linfático foram significativamente menos prováveis do que os controles de terem infecções comuns na primeira infância (OR = 0,30). Eles também tinham menos probabilidade de ter frequentado creches ou de ter dois ou mais irmãos mais velhos, condições que são substitutas para exposição a infecções.

326

A exposição precoce a doenças infecciosas reduz significativamente o risco de leucemia infantil

"Esta análise fornece um forte suporte para uma associação entre a exposição a infecções comuns na primeira infância e um risco reduzido de leucemia linfoblástica aguda."

Urayama KY, Buffler PA, et al. **Uma meta-análise da associação entre frequência a creches e leucemia linfoblástica aguda na infância.** *Int J Epidemiol* junho de 2010; 39 (3): 718-32.

- Este artigo analisou 14 estudos, incluindo 6.108 casos, para determinar se a exposição precoce à infecção é protetora contra a leucemia linfoblástica aguda.
- A frequência à creche e a atividade social foram substitutos da exposição à infecção.
- O resultado combinado dos 14 estudos confirma que a exposição à infecção na primeira infância, medida pela frequência à creche e / ou atividade social, está associada a uma redução significativa no risco de desenvolver leucemia linfoblástica aguda (OR = 0,76).

327.

van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, et al. **Leucemia infantil e doenças infecciosas no primeiro ano de vida: um estudo caso-controle baseado em registro .** *Am J Epidemiol* outubro 1986; 124 (4): 590-94.

- Este estudo investigou se doenças infecciosas no primeiro ano de vida estão associadas à leucemia linfocítica aguda.
- Na Holanda, os cientistas acessaram um registro nacional de crianças com leucemia e os compararam com controles de gênero e idade .
- Bebês que contraíram infecções primárias na infância tiveram uma redução de 20% no risco de leucemia infantil. Bebês com doenças infecciosas graves (exigindo hospitalização) tiveram uma redução de 40% no risco de leucemia.

328.

Bebês com menos exposição a infecções comuns têm maior risco de desenvolver leucemia infantil

"Esses resultados apóiam a hipótese de que a redução da exposição à infecção nos primeiros meses de vida aumenta o risco de desenvolver leucemia linfoblástica aguda.

Concluímos que algum grau de exposição precoce à infecção parece ser importante para a saúde infantil. "

Gilham C, Peto J, et al. **Creche na infância e risco de leucemia linfoblástica aguda na infância: resultados de um estudo caso-controle no Reino Unido** . *BMJ* , 2 de junho de 2005; 330: 1294.

- Os cientistas compararam 1.286 crianças britânicas com leucemia linfoblástica aguda a 6.305 crianças sem câncer. A atividade social e a creche durante a infância foram usadas como substitutos para a exposição precoce a infecções.
- Bebês com creche informal fora de casa foram significativamente protegidos contra leucemia linfoblástica aguda (OR = 0,62). Os bebês que frequentaram creches formais pelo menos duas vezes por semana (com pelo menos quatro filhos) tiveram um risco 52% reduzido de desenvolver leucemia linfoblástica aguda (OR = 0,48).

Os bebês que iniciaram a creche nos primeiros 3 meses de vida tiveram maiores reduções de risco do que os bebês que iniciaram a creche após os primeiros 3 meses de vida.

329.

Jourdan-Da Silva N., Perel Y, et al. **Doenças infecciosas no primeiro ano de vida, características perinatais e leucemia aguda na infância.** *Br J Cancer* , 12 de janeiro de 2004; 90 (1): 139-45.

"Este estudo apóia a hipótese de que as infecções comuns iniciais podem desempenhar um papel protetor na etiologia da leucemia infantil."

Este estudo comparou 473 crianças francesas com leucemia aguda a 567 controles. Bebês que frequentaram creches antes dos 3 meses de idade tiveram um risco significativamente reduzido de desenvolver leucemia aguda (OR = 0,60).

330.

A exposição precoce a infecções protege contra leucemia

"As evidências de um número crescente de estudos indicam que a exposição a infecções comuns no início da vida pode proteger contra a leucemia linfoblástica aguda na infância".

Urayama KY, Ma X, et al. **Exposição precoce a infecções e risco de leucemia linfoblástica aguda na infância.** *Int J Cancer,* 1 de abril de 2011; 128 (7): 1632-43.

- Este estudo comparou 669 crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e 977 controles para avaliar os fatores de risco potenciais.
- Crianças brancas não hispânicas tiveram um risco reduzido de LLA se frequentassem a creche até a idade de 6 meses (OR = 0,90) ou tivessem um irmão mais velho (OR = 0,68). Ambas as condições são substitutas para a exposição a infecções.
- Em crianças hispânicas com infecções de ouvido antes dos 6 meses de idade, houve um efeito protetor significativo contra LLA (OR = 0,45).

331

Petridou E, Kassimos D, et al. **Idade de exposição a infecções e risco de leucemia infantil.** *BMJ* 1993, 25 de setembro; 307: 774.

> *"Nossos resultados são compatíveis com sugestões anteriores ao indicar que a frequência precoce a creches reduz o risco de leucemia infantil, provavelmente por reduzir a idade de exposição a agentes infecciosos."*

- Este estudo comparou 136 crianças gregas com diagnóstico de leucemia e 187 controles para avaliar os fatores de risco potenciais.
- Crianças que frequentaram uma creche (berçário) por pelo menos 3 meses nos primeiros 2 anos de vida foram significativamente protegidas contra a leucemia infantil (risco relativo, RR = 0,28). (A frequência a creches onde as crianças ficam amontoadas permite a transmissão eficaz de agentes infecciosos.)

332.

A vacinação MMR, DPT e hepatite B aumentam o risco da leucemia infantil

Buckley JD, Buckley CM, et al. **Características epidemiológicas da leucemia linfocítica aguda na infância. Análise por imunofenótipo. The Children's Cancer Group.**
Leukemia, maio de 1994; 8 (5): 856-64.

Este estudo comparou 990 crianças com leucemia linfocítica aguda a 1.636 controles de câncer e 404 casos pareados a 440 controles da comunidade.

- As crianças que receberam a vacinação MMR (sarampo, caxumba, rubéola) tiveram um risco significativamente elevado de leucemia linfocítica aguda (OR = 1,7).
-

333.

Innis MD. **Imunização e leucemia infantil.** *Lancet* 1965, 13 de março; 1 (7385): 605.

- Este estudo comparou 59 crianças hospitalizadas com leucemia a um grupo de controle de 343 crianças sem leucemia.
- Crianças que receberam vacinação DPT (difteria, coqueluche, tétano) tiveram um risco significativamente elevado de leucemia.

334.

Ma X, Does M, et al. **Vacinação contra hepatite B e o risco de leucemia infantil** . Apresentado na 93ª Conferência Anual da American Association for Cancer Research, 2002, São Francisco, CA, EUA.

- Os autores deste artigo (não publicado) compararam 167 crianças com leucemia a controles semelhantes. Os dados foram acessados a partir do Northern California Childhood Leukemia Study (NCCLS).

- Crianças que receberam 3 ou mais doses de vacinas contra hepatite B tiveram um risco significativamente aumentado de leucemia (OR = 2,6). Bebês que receberam vacinas contra hepatite B tinham aproximadamente 5 vezes mais probabilidade de desenvolver leucemia.

335.

As infecções de sarampo podem reverter o câncer; o vírus do sarampo pode ser usado como um tratamento contra o câncer humano

"Este estudo demonstra a eficácia do vírus do sarampo contra o melanoma humano."

Donnelly OG, Errington-Mais F, et al. **O vírus do sarampo causa morte celular imunogênica no melanoma humano.** *Gene Ther* 2013 Jan; 20 (1): 7-15.

- As infecções por sarampo podem causar remissões espontâneas do câncer.

  Este estudo mostra como o vírus do sarampo aumenta a atividade antitumoral e fornece evidências de seu potencial como um tratamento contra o melanoma humano.

336.

Touchefeu Y, Schick U, Harrington KJ. **Vírus do sarampo: um futuro agente terapêutico em oncologia?** *Med Sci (Paris),* abril de 2012; 28 (4): 388-94.

As regressões do tumor ocorreram após a infecção do sarampo. Este artigo analisa o uso terapêutico de cepas atenuadas de sarampo para matar células cancerosas.

337.

Russell SJ, Peng KW. **Vírus do sarampo para terapia do câncer.** *Curr Top Microbiol Immunol* 2009; 330: 213-41.

- *"Os vírus oncolíticos (destruidores do câncer) são uma promessa considerável como novos agentes terapêuticos para o tratamento de doenças malignas em humanos."*

  Os vírus atenuados do sarampo podem ser projetados para aumentar suas propriedades anticâncer de ocorrência natural e atingir tumores específicos.

  Os vírus do sarampo estão sendo testados para tratar câncer de ovário, tumores cerebrais e câncer

  da medula óssea.

338

Os vírus do sarampo, caxumba e varicela causam câncer destruindo propriedades

" Camundongos portadores de tumor tratados com mil vezes a dose de vacina de cada um dos três vírus [do sarampo e da caxumba] responderam favoravelmente à terapia com prolongamentos significativos na sobrevivência."

Myers R, Greiner S, et al. **Atividades oncolíticas das vacinas aprovadas contra caxumba e sarampo para a terapia do câncer de ovário.** *Cancer Gene Ther* 2005 julho; 12 (7): 593-99.

Neste estudo, os cientistas procuraram medir as propriedades oncolíticas (destruidoras do câncer) de dois vírus do sarampo e um vírus da caxumba, tratando camundongos com tumor com altas concentrações desses vírus.

Os vírus do sarampo e da caxumba mataram as células tumorais malignas, permitindo que os ratos tratados vivessem mais do que os não tratados.

Este estudo suporta dados que mostram os benefícios anticancerígenos de doenças infantis comuns, o sarampo e a caxumba.

339.

Leske H, Haase R, et al. **Infecção pelo vírus varicela zoster de culturas de células de glioma maligno: a novo candidato para viroterapia oncolítica?** *Anticancer Res* . Abril de 2012; 32 (4): 1137-44.

"O vírus varicela zoster exibe um potencial oncolítico intrínseco em culturas de células de glioma maligno e pode ser um novo candidato para viroterapia no glioblastoma multiforme."

O glioblastoma multiforme é o tipo de tumor cerebral mais comum e altamente agressivo.

Este estudo investigou o potencial de destruição do câncer do vírus varicela-zóster em culturas de células de glioma maligno. A destruição rápida das células tumorais ocorreu in vitro.

Vitamina A e Sarampo

O sarampo pode ser uma doença perigosa, especialmente nas nações do terceiro mundo, onde as crianças estão desnutridas. Em nações desenvolvidas, o sarampo pode ser grave quando infecta pessoas que vivem em comunidades empobrecidas com má nutrição, saneamento e cuidados de saúde inadequados. As complicações também são mais prováveis quando a doença atinge bebês, adultos e qualquer pessoa com o sistema imunológico comprometido.

Vários estudos mostram que casos graves de sarampo em crianças estão associados à deficiência de vitamina A. Quando pacientes com sarampo recebem altas doses de vitamina A, suas taxas de complicações e chances de morrer são significativamente reduzidas. A Organização Mundial da Saúde e a Academia Americana de Pediatria recomendam a administração de 200.000 unidades internacionais (UI) de vitamina A em crianças maiores de 1 ano de idade, a serem administradas imediatamente quando o sarampo for diagnosticado, com uma segunda dose administrada no dia seguinte. Bebês com 6-12 meses de idade devem receber 2 doses de 100.000 UI de vitamina A. Bebês com menos de 6 meses de idade devem receber 2 doses de 50.000 UI de vitamina A.

340.

A suplementação de vitamina A é altamente protetora contra complicações e morte por sarampo

"A deficiência de vitamina A pode ser um grande fator na determinação do resultado do sarampo na África, assim como parece afetar a morbidade e mortalidade na Ásia. Quando uma criança com estoques marginais [de vitamina A] pega sarampo, a vitamina A disponível é rapidamente esgotada, provavelmente reduzindo a capacidade de resistir a infecções secundárias ou suas consequências. Isso exacerbaria a já reduzida imunocompetência que se pensa estar associada à infecção por sarampo. "

Barclay AJ, Foster A, Sommer A. **Suplementos de vitamina A e mortalidade relacionada ao sarampo: a ensaio clínico randomizado.** *BMJ* , 31 de janeiro de 1987; 294: 294-96.

- Crianças africanas com sarampo foram divididas em dois grupos. O primeiro grupo recebeu tratamento de rotina. O segundo grupo recebeu o mesmo tratamento mais 200.000 UI (unidades internacionais) de vitamina A na admissão hospitalar e novamente no dia seguinte.
- A taxa de mortalidade em crianças menores de 2 anos diminuiu 87% no grupo que recebeu suplementação de vitamina A (2,2% de mortalidade) quando comparado ao grupo que recebeu apenas tratamento de rotina (16,7% de mortalidade).

A taxa de mortalidade em todas as crianças que receberam o tratamento de rotina mais suplementação de vitamina A foi quase a metade daquela das crianças que receberam apenas o tratamento de rotina
- 6,8% em comparação com 13%.

A taxa de mortalidade em crianças extremamente desnutridas era muitas vezes maior do que a de crianças melhor nutridas. No entanto, a vitamina A foi protetora contra complicações do sarampo e reduziu a mortalidade, independentemente do estado nutricional da criança.

341.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda altas doses de vitamina A para crianças com sarampo para reduzir o risco de complicações e morte

"A terapia imediata com vitamina A reduz significativamente o risco de letalidade excessiva por sarampo. Portanto, é recomendado tratar crianças com suplementos de vitamina A em altas doses durante episódios de sarampo. "

Grupo de Trabalho OMS / UNICEF / IVAGG. **Suplementos de vitamina A - um guia para seu uso em O tratamento e a prevenção da deficiência de vitamina A e da xeroftalmia (segundo edição).** Genebra: OMS, 1997: 8.

- A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Academia Americana de Pediatria recomendam a administração de 200.000 UI de vitamina A em crianças com mais de 1 ano de idade (se houver deficiência de vitamina A) imediatamente após o diagnóstico de sarampo, com uma segunda dose dado no dia seguinte.

  Bebês com 6-12 meses de idade devem receber 2 doses de 100.000 UI de vitamina A. Bebês com menos de 6 meses de idade devem receber 2 doses de 50.000 UI de vitamina A.

342.

Sudfeld CR, Navar AM, et al. **Eficácia da vacinação contra o sarampo e do tratamento com vitamina A.** *Int J Epidemiol*, abril de 2010; 39 Suplemento 1: i48-55.

"A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o tratamento com vitamina A do sarampo consistindo em duas doses de 50.000 UI para crianças menores de 6 meses de idade, 100.000 UI para aqueles de 6 meses a 1 ano de idade e 200.000 UI para indivíduos com mais de um ano de era."

O tratamento com vitamina A para o sarampo recomendado pela OMS reduziu a mortalidade por sarampo em 62% (risco relativo, RR = 0,38).

343.

A suplementação de vitamina A para crianças com sarampo, conforme recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), é eficaz para salvar vidas

"Concluímos que 200.000 UI de vitamina A repetidos em 2 dias devem ser usados para o tratamento do sarampo, conforme recomendado pela

Organização Mundial da Saúde, em crianças internadas em hospitais em áreas onde a letalidade é alta.”

D'Souza RM, D'Souza R. **Vitamina A para o tratamento de crianças com sarampo - uma revisão sistemática.** *J Trop Pediatr* dezembro de 2002; 48 (6): 323-27.

Casos graves de sarampo estão associados a uma deficiência de vitamina A.

Altas doses de vitamina A - 200.000 UI administradas por 2 dias em crianças hospitalizadas com sarampo - reduziram significativamente a mortalidade geral em 64% e a mortalidade específica por pneumonia em 67%. A mortalidade foi reduzida em 83% em crianças menores de 2 anos (RR = 0,17).

344.

Coutsoudis A., Broughton M., et al. **A suplementação de vitamina A reduz a morbidade do sarampo em crianças africanas: um estudo duplo-cego randomizado, controlado por placebo .** *Am J Clin Nutr* 1991 Nov; 54 (5): 890-95.

“[Este estudo] apóia as recomendações atuais da Organização Mundial da Saúde para a suplementação de vitamina A durante o sarampo.”

Crianças africanas de 4 meses a 2 anos de idade hospitalizadas com sarampo grave foram divididas em dois grupos e receberam um tratamento recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de vitamina A ou placebo.

A morbidade (gravidade) da doença foi reduzida em mais de 80% no grupo que recebeu suplementação de vitamina A. A melhora na saúde deveu-se principalmente à redução da infecção do trato respiratório.

345.

Estudos fornecem evidências de que a vitamina A protege crianças contra complicações e morte por sarampo

“O uso de duas doses de vitamina A (200.000 UI) em dias consecutivos foi associado a uma redução no risco de mortalidade em crianças menores de dois anos e uma redução no risco de mortalidade específica por pneumonia .”

Huiming Y, Chaomin W, Meng M. **Vitamina A para o tratamento do sarampo em crianças.** *Cochrane Database Syst Rev* 2005 19 de outubro; (4): CD001479.

- Este artigo analisou vários estudos para determinar se a suplementação de vitamina A em altas doses para crianças, iniciada após o diagnóstico de sarampo, previne mortalidade, pneumonia e outras complicações da doença.
- A terapia com vitamina A para crianças menores de 2 anos com sarampo reduz significativamente o risco de sucumbir às complicações da doença e morrer.

346.

Hussey GD, Klein M. **Um ensaio clínico randomizado e controlado de vitamina A em crianças com sarampo grave.** *N Engl J Med* 1990, 19 de julho; 323 (3): 160-64.

"Para o grupo tratado com vitamina A, o risco de morte ou uma complicação importante durante a internação hospitalar foi a metade do grupo de controle."

- Crianças hospitalizadas com sarampo foram divididas aleatoriamente em dois grupos. Um grupo recebeu o tratamento usual mais uma dose oral de 400.000 UI de vitamina A. O outro grupo recebeu o tratamento usual mais um placebo.
- Em comparação com o grupo do placebo, as crianças que foram tratadas com vitamina A se recuperaram mais rapidamente da pneumonia e da diarreia, tiveram menos crupe e passaram menos dias hospitalizadas.
- Dez das 12 crianças que morreram estavam no grupo de controle que não recebeu suplementação de vitamina A.

347.

O tratamento com vitamina A para crianças com sarampo aumenta seus níveis de anticorpos, protegendo-os de graves complicações

"Nossos dados mostram que muitas crianças menores de 2 anos na cidade de Nova York têm baixos níveis de vitamina A quando estão com sarampo, e que

essas crianças parecem ter níveis mais baixos de anticorpos específicos para o sarampo e maior morbidade. Os médicos podem considerar a terapia com vitamina A para crianças menores de 2 anos com sarampo grave. "

Frieden TR, Sowell AL, et al. **Níveis de vitamina A e gravidade do sarampo. Cidade de Nova York.** *Am J Dis Child,* fevereiro de 1992; 146 (2): 182-86.

- Os níveis de vitamina A em crianças menores de 2 anos de idade, com sarampo, foram medidos.

Crianças com baixos níveis de vitamina A eram mais propensos a serem hospitalizados e ter febre alta (pelo menos 104 ° F) que durou 7 dias ou mais.

Crianças com baixos níveis de vitamina A tinham menos anticorpos contra o sarampo.

348.

Coutsoudis A, Kiepiela P, et al. **A suplementação de vitamina A aumenta os níveis de anticorpos IgG específicos e o número total de linfócitos, melhorando a morbidade no sarampo.** *Pediatr Infect Dis J,* março de 1992; 11 (3): 203-9.

Crianças que foram hospitalizadas com sarampo e suplementadas com vitamina A mostraram um aumento no número total de linfócitos e anticorpos IgG contra sarampo, que se mostraram correlacionados com uma melhora no resultado do sarampo.

As crianças que receberam tratamento com vitamina A para sarampo tiveram reduções significativas na gravidade de sua doença quando comparadas às crianças que não receberam suplementação de vitamina A.

349.

Crianças mais velhas com sarampo e bebês amamentando mães, podem se beneficiar de altas doses de vitamina A suplementação

"Concluímos que uma política de suplementação oral de alta dose de vitamina A (400.000 UI) no sarampo oferece benefícios equivalentes aos anteriormente observados apenas em estudos de pesquisa controlados, é

altamente econômica e deve fazer parte da rotina gestão de casos de todas as crianças hospitalizadas com sarampo. "

Hussey GD, Klein M. **Terapia de alta dose de vitamina A de rotina para crianças hospitalizadas com sarampo.** *J Trop Pediatr* 1993 dez; 39 (6): 342-45.

Este estudo analisou os prontuários de 1.720 crianças menores de 15 anos internadas por sarampo. Algumas das crianças receberam terapia com altas doses de vitamina A; as crianças restantes receberam terapia padrão.

Quando comparadas ao grupo de crianças em terapia padrão, as crianças que receberam terapia com altas doses de vitamina A passaram menos tempo no hospital, tiveram menor necessidade de cuidados intensivos e menor taxa de mortalidade (1,6% versus 5%).

350.

Sommer A. **A vitamina A profilaxia** . *Arch Dis Child* 1997; 77: 191-94. [Anotação.]

"A administração imediata de grandes doses de vitamina A a crianças com sarampo moderado a grave, especialmente se elas puderem ser deficientes em vitamina A, pode reduzir a mortalidade individual em 50% e prevenir ou moderar a gravidade das complicações".

Crianças de 6 meses a 6 anos que contraem sarampo podem ser tratadas com 200.000 UI de vitamina A, dois dias consecutivos, para reduzir drasticamente as complicações e a morte pela doença.

Mulheres puérperas são aconselhadas a receber 200.000 UI de vitamina A para aumentar a quantidade transferida no leite materno para o bebê.

351.

Meninos recém-nascidos e adultos com sarampo ganham proteção de suplementação de vitamina A em altas doses

"A suplementação de vitamina A em comparação com o placebo tende a ser associada a menos hospitalização por sarampo ou morte durante os primeiros 6 meses de vida em meninos, mas não em meninas."

Diness BR, Martins CL, et al. **O efeito da suplementação de vitamina A em altas doses no nascimento sobre a incidência do sarampo durante os**

primeiros 12 meses de vida em meninos e meninas: um estudo não planejado em um ensaio randomizado. *Br J Nutr* 2011 Jun; 105 (12): 1819-22.

- Este estudo procurou determinar se a suplementação de vitamina A (50.000 UI) dada a recém-nascidos com peso normal ao nascer reduziria o risco de hospitalização ou morte durante uma epidemia de sarampo.
- A suplementação de vitamina A no nascimento foi benéfica para os homens, mas não para as mulheres.

352.

Melenotte C, Brouqui P, Botelho-Nevers E. **Sarampo grave, deficiência de vitamina A e a comunidade Roma na Europa.** *Emerg Infect Dis.* 2012 set; 18 (9): 1537-39. [Carta.]

- *"Concluímos que todos os adultos com sarampo devem ser avaliados quanto aos níveis de vitamina A e proteínas de ligação ao retinol e devem ser considerados para suplementação de vitamina A, assim como as crianças".*
- Estudos demonstraram que casos graves de sarampo em crianças estão associados à deficiência de vitamina A.

  Este artigo confirma que casos graves de sarampo em adultos estão associados a desnutrição e baixos níveis de vitamina A.

353.

Provas de que as vitaminas A e D protegem as crianças contra complicações e morte por sarampo foi disponível desde 1932

"O uso de um concentrado rico em vitamina A como profilático contra infecções secundárias em uma população de crianças conhecidas por terem sido expostas ao sarampo pode compensar um estudo mais aprofundado."

Ellison JB. **Terapia intensiva de vitaminas no sarampo.** *Br Med J* 1932, 15 de outubro; 2 (3745): 708-11.

- Entre outubro de 1931 e abril de 1932, 600 crianças menores de 5 anos hospitalizadas por sarampo foram divididas em dois grupos iguais. Um grupo recebeu "um rico concentrado de vitaminas A e D" diariamente por 1-3 semanas, começando no dia da internação. O outro grupo recebeu tratamento normal.
- As crianças hospitalizadas que receberam suplementos de vitaminas A e D tinham significativamente menos probabilidade de morrer em comparação com as crianças que não receberam a terapia com vitaminas (3,7% versus 8,7%).
- As complicações pulmonares foram menos graves no grupo tratado com vitamina do que no grupo controle.

Vitamina D e Influenza

A radiação ultravioleta do sol induz a produção de vitamina D na pele. Vitamina D suficiente é essencial para um sistema imunológico saudável. No inverno, a radiação solar é fraca, causando deficiência generalizada de vitamina D. Em regiões do mundo com latitudes mais altas e menores quantidades de radiação ultravioleta, o pico de epidemias de gripe ocorre por volta do solstício de inverno e termina nos meses de sol. Portanto, a infecção por influenza pode ser um sinal de deficiência de vitamina D.

Nos países desenvolvidos, cerca de 40% das mulheres grávidas e metade de todos os recém-nascidos e bebês têm vitamina D insuficiente. Uma alta porcentagem de crianças e adultos também tem vitamina D insuficiente. Os baixos níveis de vitamina D em mulheres grávidas têm sido associados a várias doenças em seus bebês, incluindo respiração ofegante e infecções respiratórias. Crianças e adultos com vitamina D insuficiente correm o risco de desenvolver gripe e outras infecções respiratórias. Adultos de meia-idade e mais velhos com baixos níveis de vitamina D têm uma probabilidade significativamente maior de morrer por qualquer causa do que adultos com níveis mais altos de vitamina D.

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que a suplementação de vitamina D reduz significativamente o risco de influenza,

pneumonia e outras infecções respiratórias. A suplementação de vitamina D é recomendada para mulheres grávidas, bebês, crianças e adultos. Alguns médicos também recomendam a suplementação de vitamina D para profissionais de saúde que podem estar hesitantes em tomar a vacina.

A suposição comum de que a influenza é causada por diferentes cepas virais a cada ano em vez de ser influenciada pela imunidade do hospedeiro pode precisar ser reconsiderada. As cepas virais podem se manifestar apenas como doenças em condições específicas relacionadas ao enfraquecimento do sistema imunológico do hospedeiro. O conceito de imunidade de rebanho pode precisar ser redefinido para incluir a imunidade inata alcançada quando uma porcentagem da população adquire níveis adequados de vitamina D para exercer pressão imunológica sobre o vírus influenza circulante.

354.

A vitamina D é protetora contra o trato respiratório agudo infecções, incluindo gripe

"Os dados neste estudo sugerem que a suplementação com vitamina D para aumentar as concentrações na população em geral para acima de 38 ng / mL pode resultar em um benefício significativo para a saúde, reduzindo a carga de doenças de infecções virais."

Sabetta JR, DePetrillo P, et al. **O soro de 25-hidroxivitamina D e a incidência de infecções agudas das vias respiratórias virais em adultos saudáveis.** *PLoS One* 2010, 14 de junho; 5 (6): e11088.

As infecções virais do trato respiratório apresentam variações sazonais. Por exemplo, as epidemias de gripe não ocorrem no verão, mesmo quando o vírus circula livremente e há aglomerações de pessoas.

As epidemias de influenza acontecem simultaneamente no outono e inverno nas mesmas latitudes temperadas em todo o planeta.

Este estudo foi conduzido para determinar se os níveis séricos de vitamina D em adultos saudáveis estão relacionados a infecções virais agudas do trato respiratório, incluindo influenza.

- As concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D em 198 adultos saudáveis foram medidas mensalmente durante o outono e inverno de 2009-2010. Infecções virais agudas foram diagnosticadas em 84 pacientes durante o estudo.
- Uma concentração de vitamina D de 38 ng / mL (nanogramas por mililitro) ou superior reduziu significativamente pela metade o risco de desenvolver uma infecção viral aguda do trato respiratório.
- A incidência de infecção foi 2,7 vezes menor e o percentual de dias de doença 4,9 vezes menor no grupo que manteve níveis de vitamina D de 38 ng / mL ou mais durante todo o período do estudo em comparação com o grupo com níveis abaixo de 38 ng / mL .
- Não houve diferenças entre aqueles que tomaram suplementos, vitaminas (além da vitamina D), ervas ou vacinas contra a gripe.

355.

Onze estudos randomizados mostram que a vitamina D reduz significativamente o risco de gripe, pneumonia e outras infecções respiratórias

"Nossa meta-análise de ensaios clínicos randomizados indica um efeito protetor da suplementação de vitamina D contra infecções do trato respiratório."

Bergman P, Lindh AU, et al. **Vitamina D e infecções do trato respiratório: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados** . *PLoS ONE* 2013, 8 (6): e65835.

Os pesquisadores realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de todos os estudos controlados com placebo , avaliando o efeito da suplementação de vitamina D nas infecções do trato respiratório, como influenza e *Streptococcus pneumoniae* .

Onze estudos com 5.660 participantes (6 meses a 75 anos de idade) preencheram os critérios de inclusão.

- Os resultados combinados dos 11 estudos randomizados controlados com placebo mostraram que a suplementação oral de vitamina D reduz significativamente o risco de infecções do trato respiratório superior e inferior (OR = 0,64).
- Os benefícios protetores da vitamina D foram ainda maiores em estudos que usaram doses mais frequentes, porém menores (diárias), em vez de doses menos frequentes, porém maiores (em bolus) (OR = 0,51 versus OR = 0,86).
- A idade dos participantes do estudo não afetou os resultados.

356.

A vitamina D protege significativamente adultos e crianças contra influenza, pneumonia e outras infecções respiratórias

"De acordo com esta revisão sistemática e meta-análise, a vitamina D reduz significativamente os eventos relacionados à infecção do trato respiratório em comparação com o placebo. Efeito benéfico da vitamina D foi observado em crianças e adultos. Com base neste estudo, podemos concluir que a vitamina D é útil na prevenção de infecções do trato respiratório. "

Charan J, Goyal JP, et al. **Vitamina D para prevenção de infecções do trato respiratório: A revisão sistemática e meta-análise.** *J Pharmacol Pharmacother* 2012 Out-Dez; 3 (4): 300- 303.

Este artigo analisou cinco estudos clínicos randomizados controlados por placebo que investigaram se a suplementação de vitamina D pode prevenir infecções do trato respiratório, como gripe, pneumonia e resfriado comum.

A suplementação com vitamina D reduziu significativamente o número de infecções do trato respiratório em adultos (odds ratio, OR = 0,65) e crianças (OR = 0,58) quando comparados aos grupos que não receberam suplementação.

357.

Borella E, Nesher G, et al. **Vitamina D: um novo agente anti-infeccioso ?** *Ann NY Acad Sci* 2014
Posso; 1317: 76-83.

"A vitamina D pode atuar como um agente antibiótico panaceano e, portanto, pode ser útil como uma terapia adjuvante em diversas infecções."

Os baixos níveis de vitamina D estão associados a influenza, pneumonia e infecções respiratórias superiores.

358.

A suplementação de vitamina D protege significativamente as crianças em idade escolar contra ataques de gripe e asma

"Este estudo sugere que a suplementação de vitamina D3 durante o inverno pode reduzir a incidência de influenza A, especialmente em subgrupos específicos de crianças em idade escolar."

Urashima M, Segawa T, et al. **Ensaio randomizado de suplementação de vitamina D para prevenir a influenza A sazonal em escolares.** *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1255-60.

Este estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo investigou o efeito dos suplementos de vitamina D_3 - 1200 UI por dia durante o inverno - na incidência da influenza A sazonal em crianças em idade escolar.

A influenza A ocorreu em 10,8% das crianças no grupo da vitamina D_3 em comparação com 18,6% das crianças no grupo do placebo - uma redução significativa de 42% (risco relativo, RR = 0,58).

A vitamina D_3 reduziu significativamente a incidência de influenza A em 60 dias.

Em crianças com diagnóstico prévio de asma, a suplementação de vitamina D_3 suprimiu significativamente as crises de asma (RR = 0,17).

359.

A suplementação de vitamina D protege mulheres negras contra resfriados e gripe

"Esses relatórios fornecem uma justificativa para a suplementação de vitamina D na prevenção de resfriados e gripe. Como há uma epidemia de insuficiência de vitamina D nos Estados Unidos, o impacto dessa observação na saúde pública pode ser grande ".

Aloia JF, Li-Ng M. **Re: influenza epidêmica e vitamina D.** *Epidemiol Infect* 2007 outubro; 135 (7): 1095-96; resposta do autor 1097-98. [Carta.]

- Este ensaio clínico randomizado de 3 anos foi projetado para estudar as taxas de perda óssea, resfriados e gripe em mulheres negras na pós-menopausa.
- As mulheres foram divididas em dois grupos. Um grupo de 104 mulheres foi suplementado com 800 a 2.000 UI de vitamina D_3 diariamente; o segundo grupo de 104 mulheres recebeu um placebo.
- Apenas 7,7% das mulheres no grupo da vitamina D relataram sintomas do trato respiratório em comparação com 25% das mulheres no grupo controle.
- Embora resfriados e gripe ocorram principalmente durante o inverno, quando a vitamina D produzida pelo sol é escassa, as mulheres do grupo da vitamina D não apenas relataram menos infecções respiratórias, mas quando adoeceram, era igualmente provável que ocorresse a qualquer momento do o ano, não apenas no inverno.

A suplementação de vitamina D acabou com a sazonalidade de resfriados e gripes.

360

Cidades com menos radiação solar e vitamina D tiveram as piores taxas de mortalidade durante a pandemia de influenza de 1918-1919

> *"O papel potencial do status da vitamina D na redução de infecções bacterianas secundárias e perda de vidas na pandemia de influenza requer uma avaliação mais aprofundada."*

Grant WB, Giovannucci E. **Os possíveis papéis da radiação ultravioleta B solar e da vitamina D na redução das taxas de letalidade da pandemia de influenza de 1918-1919 nos Estados Unidos.**
Dermatoendocrinol 2009 julho-agosto; 1 (4): 215-19.

A exposição ao sol - radiação ultravioleta B solar - induz a biossíntese de vitamina D, que tem propriedades antimicrobianas que podem aumentar as defesas imunológicas contra a gripe e infecções bacterianas secundárias.

Este artigo analisou as taxas de mortalidade por influenza e pneumonia em 12 cidades dos EUA (de latitudes variáveis) durante a pandemia de influenza de 1918-1919 para determinar se elas foram afetadas pela radiação ultravioleta B solar.

As cidades americanas mais próximas do equador (latitude mais baixa) recebem mais radiação ultravioleta-B solar, um indicador dos níveis de vitamina D que aumentam o sistema imunológico em toda a cidade .

Houve uma relação inversa entre a radiação ultravioleta B e as taxas de letalidade de influenza (e pneumonia como complicação da influenza).

Durante a pandemia de influenza de 1918-1919 , as taxas de letalidade mais baixas tenderam a ocorrer em cidades com latitudes mais baixas e maiores quantidades de radiação ultravioleta B solar, como San Antonio, Texas.

A maior taxa de letalidade por influenza foi em New London, Connecticut, que tinha a maior latitude e a menor quantidade de radiação ultravioleta B das 12 cidades investigadas.

Fortificar os alimentos com maiores quantidades de vitamina D ou fornecer suplementos de vitamina D deve ser considerado como parte de um programa geral de saúde preventiva que visa reduzir as taxas de mortalidade por influenza.

Epidemias de gripe são causadas pela fraca luz do sol de inverno,
induzindo deficiência de vitamina D

"Sem levar em consideração os efeitos da imunidade inata, devemos contornar nossa lógica para compreender as contradições epidemiológicas desconcertantes da influenza."

Cannell JJ, Zasloff M, et al. **Sobre a epidemiologia da gripe.** *Virol J* , 25 de fevereiro de 2008; 5:29.

- Este artigo examinou criticamente 9 perplexidades da influenza. Por exemplo, por que a gripe é sazonal? Para onde vai o vírus entre as epidemias? Por que as epidemias de influenza ocorrem simultaneamente em países de latitudes semelhantes?

- No inverno, a radiação ultravioleta do sol é fraca, causando deficiência de vitamina D, deficiências simultâneas da imunidade inata e epidemias de gripe.

- Estudos confirmam que a vitamina D oferece proteção contra infecções respiratórias, incluindo gripe.

362.

Cannell JJ, Vieth R, et al. **Influenza epidêmica e vitamina D.** *Epidemiol Infect* 2006 dez; 134 (6): 1129-40.

- A radiação ultravioleta do sol desencadeia a produção de vitamina D na pele. A vitamina D é essencial para um sistema imunológico saudável.

- No inverno, a radiação solar é fraca, causando deficiência generalizada de vitamina D. As epidemias de gripe em latitudes temperadas atingem o pico por volta do solstício de inverno e terminam nos meses de sol - embora muitas vítimas em potencial não tenham anticorpos contra as cepas atuais de gripe.

- A infecção por influenza pode ser um sinal de deficiência de vitamina D.

- O conceito de imunidade de rebanho pode precisar ser redefinido para incluir a imunidade inata alcançada quando uma porcentagem da população adquire níveis adequados de vitamina D para exercer

pressão imune sobre o vírus circulante.

363.

A gripe sazonal ocorre no inverno, quando a radiação solar é fraca e os níveis de vitamina D são baixos

“Os dados apóiam a hipótese de que altas fluências de radiação ultravioleta B (nível de vitamina D), como ocorre no verão, atuam de forma protetora em relação à gripe.”

Juzeniene A, Ma LW, et al. **A sazonalidade de influenzas pandêmicas e não pandêmicas : o papéis da radiação solar e da vitamina D.** *Int J Infect Dis* 2010 dez; 14 (12): e1099-1105.

- Variações sazonais na radiação ultravioleta B solar - maior no verão e menor no inverno - causar variações sazonais nos níveis de vitamina D. Isso pode afetar as respostas imunológicas à influenza.
- Este artigo estudou influenzas pandêmicas e não pandêmicas em cinco países. A incidência mensal de influenza e as taxas de mortalidade foram comparadas com as variações mensais da radiação ultravioleta B.
- Em regiões temperadas com latitudes mais altas e menores quantidades de radiação ultravioleta B, virtualmente nenhuma vitamina D é produzida na pele durante o inverno, quando ocorrem principalmente gripes não-pandêmicas .

Em regiões tropicais com radiação ultravioleta B durante todo o ano , não há virtualmente nenhuma sazonalidade da gripe.

Níveis baixos de vitamina D podem causar aumento da suscetibilidade à gripe.

364.

As mortes por influenza e pneumonia ocorrem principalmente no inverno, quando a radiação

solar e os níveis séricos de vitamina D estão baixos

> *"Nossos dados estão de acordo com a suposição de que os altos números de mortes por influenza de inverno e pneumonia na Noruega estão relacionados aos baixos níveis de vitamina D nesta temporada."*

Moan J, Dahlback A, et al. **Influenza, radiação solar e vitamina D.** *Dermatoendocrinol,* novembro de 2009; 1 (6): 307-9.

- Este artigo estudou as mortes por influenza e pneumonia na Noruega de 1980-2000, comparando-as com variações na radiação ultravioleta B e níveis estimados de vitamina D.
- A Noruega está localizada a 58 a 70 graus de latitude norte. A apenas 25 graus de latitude norte, a taxa de síntese de vitamina D na pele humana é cerca de cinco vezes maior no final de junho do que no final de dezembro.
- Os pesquisadores encontraram uma forte variação sazonal. Quase todas as mortes por influenza e pneumonia na Noruega ocorreram durante o inverno, quando a radiação ultravioleta B é fraca e a fotossíntese de vitamina D e os níveis séricos de vitamina D são insuficientes.
- As taxas de mortalidade por influenza e pneumonia são muito baixas durante o verão, quando a radiação ultravioleta B é forte e o status de vitamina D é melhor.
- Este artigo argumenta contra a suposição comum de que a influenza é causada por diferentes cepas virais a cada ano, em vez de ser relacionada ao hospedeiro. As cepas virais podem se manifestar apenas como doenças em condições específicas relacionadas ao enfraquecimento do sistema imunológico do hospedeiro.

365

Pacientes hospitalizados com pneumonia têm menos probabilidade de repetir o episódio ou morrer se tiverem vitamina D suficiente

"Uma única suplementação oral de alta dose de vitamina D 3 para crianças pequenas, juntamente com tratamento com antibióticos para pneumonia, pode reduzir a ocorrência de episódios repetidos de pneumonia."

Manaseki-Holland S, Qader G, et al. **Efeitos da suplementação de vitamina D em crianças com diagnóstico de pneumonia em Cabul: um ensaio clínico randomizado.** *Trop Med Int Health*
Outubro de 2010; 15 (10): 1148-55.

- Em um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo conduzido em um hospital afegão, 453 crianças com diagnóstico de pneumonia foram divididas em dois grupos. Um grupo recebeu 100.000 UI de vitamina D_3 mais antibióticos. O outro grupo recebeu um placebo.

  As crianças que receberam suplementação de vitamina D eram menos propensas a repetir o episódio de pneumonia em 90 dias (risco relativo, RR = 0,78) e sobreviveram mais tempo sem repetir o episódio (razão de risco, HR = 0,71) do que as crianças do grupo placebo.

366.

Leow L., Simpson T, et al. **Vitamina D, imunidade inata e resultados na pneumonia adquirida na comunidade.** *Respirology* maio de 2011; 16 (4): 611-16.

"A deficiência de 25-hidroxivitamina D está associada ao aumento da mortalidade em pacientes internados no hospital com pneumonia adquirida na comunidade durante o inverno."

Este estudo investigou uma associação entre os níveis séricos de vitamina D e o risco de morte em 112 pacientes internados em um hospital com pneumonia.

Pacientes com pneumonia com deficiência grave de vitamina D (menos de 30 nmol / L) tiveram 12 vezes mais probabilidade de morrer em 30 dias em comparação com pacientes com concentrações séricas de vitamina D maiores que 50 nmol / L (OR = 12,7).

367.

Vitamina D sérica insuficiente em mulheres grávidas aumenta o risco de infecções respiratórias e chiado no peito

em seus bebês

"Em uma coorte de nascimento de base populacional com excelente acompanhamento de 5 anos , os níveis de 25-hidroxivitamina D no sangue do cordão umbilical tiveram associações inversas significativas com o risco de infecção respiratória e risco de respiração ofegante na infância."

Camargo CA Jr, Ingham T, et al. **Níveis de 25-hidroxivitamina D no sangue do cordão umbilical e risco de infecção respiratória, respiração ofegante e asma.** *Pediatrics* 2011 Jan; 127 (1): e180-87.

- O objetivo deste estudo foi determinar se os níveis séricos de vitamina D ao nascimento se correlacionam com o risco de infecção respiratória durante os primeiros 3 meses de vida e de sibilância e / ou asma durante a primeira infância.
- Os níveis de vitamina D foram medidos no sangue do cordão umbilical de 922 recém-nascidos.
- Os recém-nascidos com níveis de vitamina D no sangue do cordão abaixo de 25 nmol / L tinham duas vezes mais chance de desenvolver infecção respiratória aos 3 meses de idade em comparação com aqueles com níveis de 75 nmol / L ou mais (OR = 2,04). Eles também tinham duas vezes mais chances de desenvolver *qualquer* tipo de infecção aos 3 meses de idade (OR = 2,36).
- Os baixos níveis de vitamina D no sangue do cordão umbilical ao nascimento aumentaram significativamente o risco de chiado na infância aos 15 meses, 3 anos e 5 anos de idade (OR = 2,15).

Cada aumento de 10 nmol / L na quantidade de vitamina D medida no nascimento diminuiu o risco cumulativo de chiado.

Os níveis de vitamina D em mulheres grávidas podem afetar o desenvolvimento do sistema imunológico fetal e a saúde do recém-nascido nos primeiros meses fora do útero.

A suplementação de vitamina D em mulheres grávidas pode diminuir o risco de infecções respiratórias inferiores em seus recém-nascidos

"Nossos resultados sugerem que os recém-nascidos com deficiência subclínica de vitamina D podem ter um risco aumentado de sofrer de infecção respiratória inferior aguda. A forte correlação positiva entre as concentrações de 25-hidroxivitamina D em recém-nascidos e mães mostra que a suplementação adequada de vitamina D das mães deve ser enfatizada durante a gravidez, especialmente nos meses de inverno. "

Karatekin G, Kaya A, et al. **Associação de deficiência subclínica de vitamina D em recém-nascidos com infecção respiratória inferior aguda e suas mães.** *Eur J Clin Nutr* 2009, abril; 63 (4): 473-77.

- Os níveis séricos de vitamina D de recém-nascidos com infecção respiratória inferior aguda internados em terapia intensiva neonatal foram comparados a um grupo controle de recém-nascidos saudáveis.
- O nível médio de vitamina D dos recém-nascidos hospitalizados (9,12 ng / mL) foi significativamente inferior ao dos recém-nascidos saudáveis (16,33 ng / mL).

O nível médio de vitamina D nas mães dos recém-nascidos hospitalizados (13,38 ng / mL) foi significativamente menor do que nas mães do grupo controle (22,79 ng / mL).

Os níveis séricos de vitamina D dos recém-nascidos estavam altamente correlacionados com os níveis séricos de vitamina D de suas mães.

Recomenda-se a suplementação de vitamina D para mulheres grávidas.

369.

A vitamina D reduz o risco de gripe e pneumonia

em mulheres grávidas, e protege os bebês de infecções respiratórias

"As mulheres grávidas devem ser encorajadas a aumentar seus níveis séricos de 25-hidroxivitamina D para 40 a 80 ng / mL por meio da suplementação com vários milhares de unidades internacionais por dia de vitamina D $_3$ ou ultravioleta B solar quando o sol está alto o suficiente para que a sombra de uma pessoa seja mais curta do que a altura. "

Grant WB. **Mulheres grávidas apresentam risco aumentado de influenza A grave porque apresentam níveis séricos de 25-hidroxivitamina D baixos.** *Crit Care Med* 2010, 38 (9): 1921. [Carta.]

A deficiência de vitamina D é comum em mulheres grávidas e bebês amamentados, apesar do uso extensivo de vitaminas pré-natais (as doses não são altas o suficiente).

Níveis mais elevados de vitamina D reduzem o risco de gripe, pneumonia, doenças infecciosas virais, câncer, doenças cardiovasculares, doenças autoimunes e complicações na gravidez. A suplementação é recomendada.

370.

Grant CC, Kaur S, et al. **Redução das visitas de infecção respiratória na atenção primária após a suplementação de vitamina D na gravidez e na infância: um ensaio clínico randomizado** *Acta Paediatr* 2015 abr; 104 (4): 396-404.

"A suplementação de vitamina D $_3$ durante a gravidez e a infância reduz as consultas de cuidados primários para infecção respiratória aguda durante a primeira infância."

Os cientistas designaram 260 mulheres grávidas e seus bebês a um dos três grupos para receber baixas doses diárias de vitamina D, doses mais altas de vitamina D ou placebo.

As crianças do grupo que recebeu doses mais altas de vitamina D tiveram menos infecções respiratórias agudas dos 6 aos 18 meses de idade.

371.

A deficiência de vitamina D em mulheres grávidas e recém-nascidos aumenta significativamente o risco

de infecções pelo vírus sincicial respiratório (RSV) durante a infância

"Os resultados deste estudo prospectivo de coorte de nascimentos demonstraram que a deficiência de vitamina D é altamente prevalente entre recém-nascidos saudáveis nos países ocidentais, e que neonatos com deficiência de vitamina D ao nascer têm um risco aumentado de desenvolver infecções do trato respiratório por vírus sincicial respiratório durante a infância."

Belderbos ME, Houben ML, et al. **A deficiência de vitamina D no sangue do cordão umbilical está associada à bronquiolite do vírus sincicial respiratório.** *Pediatrics* 2011 Jun; 127 (6): e1513-20.

- Nos países desenvolvidos, cerca de 40% das mulheres grávidas e metade de todos os recém-nascidos e bebês têm vitamina D. insuficiente.
- A deficiência de vitamina D em mulheres grávidas tem sido associada a várias doenças em seus filhos, incluindo diabetes tipo 1, esclerose múltipla, esquizofrenia, respiração ofegante em bebês e infecções respiratórias.
- Este estudo foi desenhado para determinar se os baixos níveis séricos de vitamina D em mulheres grávidas e seus recém-nascidos aumentam o risco de infecções pelo vírus sincicial respiratório (VSR).
- Os níveis de vitamina D no sangue do cordão umbilical de 156 recém-nascidos foram medidos. Bebês nascidos com níveis abaixo de 50 nmol / L foram 6 vezes mais prováveis do que bebês nascidos com níveis maiores que 75 nmol / L de desenvolver infecção do trato respiratório inferior por VSR no primeiro ano de vida (risco relativo, RR = 6,2).

A suplementação de vitamina D na gravidez está fortemente associada às concentrações no sangue do cordão umbilical em recém-nascidos. A baixa vitamina D em recém-nascidos está associada a um risco significativamente aumentado de desenvolver uma infecção por RSV.

A suplementação de vitamina D de rotina durante a gravidez pode ser uma forma importante de prevenir infecções por RSV durante a infância.

372.

Há uma ligação estatisticamente significativa entre vitamina D insuficiente

e infecções agudas do trato respiratório

"As descobertas do presente estudo contribuem para a diversidade de consequências já conhecidas como resultado da insuficiência de vitamina D e reconhecidas como tendo implicações significativas para a saúde pública global."

Laaksi I, Ruohola JP, et al. **Uma associação de concentrações séricas de vitamina D <40 nmol / L com infecção aguda do trato respiratório em homens finlandeses jovens.** *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 714-17

- Este estudo buscou determinar se há uma ligação entre os baixos níveis séricos de vitamina D e infecções agudas do trato respiratório, como pneumonia, bronquite e sinusite.
- Os níveis séricos de vitamina D de 756 jovens finlandeses servindo em uma base militar foram medidos antes de um período de observação de 6 meses , durante o qual as infecções do trato respiratório diagnosticadas pelo médico foram registradas, junto com o número de dias de ausência do serviço.
- Os indivíduos com níveis séricos de hidroxivitamina D de menos de 40 nmol / L (16 ng / mL) no início do período de observação de 6 meses tiveram significativamente mais dias de ausência do serviço devido a infecções respiratórias do que os controles (taxa de incidência, IRR = 1,63).

Os indivíduos que fumavam tinham níveis séricos de vitamina D significativamente mais baixos do que os controles. Indivíduos que se exercitaram pelo menos 5 horas por semana antes de entrar no exército tinham níveis de vitamina D significativamente mais altos em comparação com indivíduos que não se exercitaram antes de entrar no exército.

Este estudo fornece fortes evidências de que a insuficiência de vitamina D aumenta significativamente a suscetibilidade a infecções respiratórias.

373.

Adultos de meia-idade e idosos com altos níveis de vitamina D são significativamente

menos propensos a morrer de doenças respiratórias e outras causas

"Este estudo prospectivo de 13 anos em uma população britânica de vida livre, de meia-idade e mais velha fornece suporte adicional para a hipótese de que o status da vitamina D está associado a uma série de resultados de saúde importantes, incluindo doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, fraturas e total mortalidade. As taxas de mortalidade mais altas foram observadas em indivíduos com concentrações de 25 (OH) D abaixo de 30 nmol / L. "

Khaw KT, Luben R, Wareham N. **Soro 25-hidroxivitamina D, mortalidade e doença cardiovascular incidente, doença respiratória, câncer e fraturas: um prospecto de 13 anos estudo populacional.** *Am J Clin Nutr,* novembro de 2014; 100 (5): 1361-70.

- 14.641 adultos de 42-82 anos de idade foram colocados em 5 grupos com base em seus níveis séricos de vitamina D: a) menos de 30 nmol / L, b) 30 a <50, c) 50 a <70, d) 70 a <90 e e) 90 ou mais nmol / L. Eles foram acompanhados por 13 anos ou até a morte.
- O risco de morrer por qualquer causa foi significativamente menor nos adultos com níveis mais elevados de vitamina D. Adultos com níveis superiores a 90 nmol / L tiveram 34% menos probabilidade de morrer em comparação com aqueles com menos de 30 nmol / L (HR = 0,66).
- Adultos com níveis de vitamina D maiores que 90 nmol / L tiveram 78% menos probabilidade de morrer de doença respiratória ou infecções respiratórias em comparação com aqueles com menos de 30 nmol / L (HR = 0,22).
- Níveis mais altos de vitamina D também mostraram proteção significativa contra doenças cardiovasculares e fraturas ósseas.
- A vitamina D_3 foi a forma predominante de vitamina D.
- O aumento dos níveis de vitamina D na população em geral pode fornecer benefícios significativos à saúde sem aumentar o risco.

374.

Vitamina D insuficiente em crianças e adultos é associado a infecções respiratórias; suplementação

é recomendado

"A deficiência e a insuficiência de vitamina D são comuns entre as crianças em idade escolar em Xinxiang. A suplementação com fortificação alimentar ou vitamina D para crianças chinesas é garantida. "

Li PL, Tian YJ, et al. **A prevalência da deficiência de vitamina D entre os escolares: uma coorte estudo de Xinxiang, China.** *J Pediatr Endocrinol Metab*, maio de 2015; 28 (5-6): 629-33.

- Existe uma relação inversa entre os níveis de vitamina D em crianças e o número de infecções respiratórias.

  Os níveis séricos de vitamina D em 606 escolares chineses foram medidos; 47% das crianças eram deficientes em vitamina D e 86% tinham níveis insuficientes. A suplementação de vitamina D para crianças é recomendada.

375.

Berry DJ, Hesketh K, et al. **O status da vitamina D tem uma associação linear com infecções sazonais e função pulmonar em adultos britânicos.** *Br J Nutr* 2011 Nov; 106 (9): 1433-40.

"O nível de vitamina D teve uma relação linear com infecções respiratórias e função pulmonar."

- Este estudo investigou a relação entre os níveis séricos de vitamina D, infecções respiratórias e função pulmonar.

  Medidas de níveis séricos de vitamina D, infecções respiratórias e força pulmonar (volume expiratório forçado e capacidade vital forçada) em 6.789 adultos de 45 anos de idade ou mais foram coletadas e analisadas.

  Cada aumento de 10 nmol / L nos níveis séricos de vitamina D reduziu significativamente o risco de

  infecção respiratória e aumento da força pulmonar.

376.

A suplementação de vitamina D protege as crianças contra infecções respiratórias

"A suplementação de vitamina D reduziu significativamente o risco de infecções respiratórias agudas no inverno entre as crianças mongóis com deficiência de vitamina D."

Camargo CA Jr, Ganmaa D, et al. **Ensaio randomizado de suplementação de vitamina D e risco de infecção respiratória aguda na Mongólia.** *Pediatrics* setembro de 2012; 130 (3): e561-67.

- Durante o inverno, 143 escolares beberam leite todos os dias fortificado com 300 UI de vitamina D. Outro grupo de 247 escolares (o grupo de controle) bebeu leite não fortificado com vitamina D.
- No final do ensaio, as crianças do grupo de vitamina D tinham níveis séricos medianos de vitamina D mais elevados (19 ng / mL vs 7 ng / mL) e significativamente menos infecções respiratórias agudas do que as crianças do grupo de controle (razão de taxas, RR = 0,52)

Após o ajuste para possíveis fatores de confusão, a suplementação de vitamina D ainda reduziu pela metade o risco de infecções respiratórias agudas (RR = 0,50).

377.

Linday LA, Shindledecker RD, et al. **Efeito do óleo de fígado de bacalhau diário e um suplemento multivitamínico-mineral com selênio nas visitas pediátricas do trato respiratório superior por crianças latinas jovens, do centro da cidade : locais pediátricos randomizados.** *Ann Otol Rhinol Laryngol* novembro de 2004; 113 (11): 891-901.

"O uso desses suplementos nutricionais ... foi associado a uma diminuição nas visitas pediátricas do trato respiratório superior ao longo do tempo."

Crianças de 6 meses a 5 anos de idade foram divididas aleatoriamente em dois grupos. Um grupo recebeu suplementação diária com óleo de fígado de bacalhau (rico em vitamina D) e um multivitamínico. O grupo controle não recebeu suplementação diária.

Nos meses seguintes, o grupo de suplementação teve uma redução estatisticamente significativa

em consultas pediátricas para infecções do trato respiratório superior.

378.

Os baixos níveis séricos de vitamina D estão associados a infecções do trato respiratório superior

"Os resultados do nosso trabalho fornecem evidências adicionais de uma grande e diversa população da associação inversa entre o nível sérico [vitamina

D] e infecções do trato respiratório. A suplementação de vitamina D pode reduzir a incidência de infecções do trato respiratório superior e exacerbações de doenças do trato respiratório. "

Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. **Associação entre nível sérico de 25-hidroxivitamina D e infecção do trato respiratório superior no Terceiro Nacional de Saúde e Nutrição**
Pesquisa de exame . *Arch Intern Med* 23 de fevereiro de 2009; 169 (4): 384-90.

- Este estudo examinou a ligação entre os níveis séricos de vitamina D e infecções recentes do trato respiratório superior em 18.883 pessoas com 12 anos de idade ou mais.

- Os participantes do estudo foram colocados em um dos três grupos com base em seus níveis séricos de 25-hidroxivitamina D: a) abaixo de 10 ng / mL (<25 nmol / L), b) 10 a menos de 30 ng / mL (25-74,9 nmol / L) e c) 30 ng / mL ou superior ($ 75 nmol / L).

  Indivíduos com níveis séricos de vitamina D abaixo de 10 ng / ml tiveram 55% mais chance de ter infecção recente do trato respiratório superior quando comparados àqueles com níveis de 30 ng / ml ou mais (OR = 1,55).

  Participantes asmáticos com níveis séricos de vitamina D abaixo de 10 ng / mL tiveram 5,67 vezes mais chance de ter uma infecção recente do trato respiratório superior quando comparados àqueles com níveis de 30 ng / mL ou mais.

379.

Vitamina D insuficiente em crianças aumenta o risco de uma infecção do trato respiratório superior

" Níveis mais baixos de 25-hidroxivitamina D sérica foram associados a maior risco de infecções virais do trato respiratório confirmadas por laboratório em crianças".

Science M, Maguire JL, et al. **Nível baixo de 25-hidroxivitamina D sérica e risco de infecção do trato respiratório superior em crianças e adolescentes.** *Clin Infect Dis* agosto de 2013; 57 (3): 392-97

- O estudo procurou determinar se os níveis séricos de vitamina D estão associados a infecções virais do trato respiratório em crianças confirmadas em laboratório .
- No início do estudo, os pesquisadores mediram os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D de 743 crianças de 3-15 anos de idade. As crianças foram então acompanhadas durante a estação do vírus respiratório.
- Um total de 229 crianças desenvolveram pelo menos uma infecção viral do trato respiratório confirmada em laboratório .
- Níveis mais baixos de vitamina D e idade mais jovem foram correlacionados com um risco aumentado de infecções virais do trato respiratório.

  Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D abaixo de 75 nmol / L aumentaram significativamente o risco de infecções virais do trato respiratório (razão de risco, HR = 1,51). Níveis abaixo de 50 nmol / L aumentaram o risco em quase 70% (HR = 1,67).

380

A vitamina D protege as crianças contra sintomas agudos infecções respiratórias

"A suplementação de vitamina D é uma intervenção de baixo custo e baixo risco que os provedores devem considerar para crianças, especialmente aquelas com alto risco de infecção respiratória inferior aguda."

Larkin A, Lassetter J. Deficiência de **vitamina d e infecções respiratórias agudas em crianças menores de 5 anos: identificação e tratamento.** *J Pediatr Health Care*

2014
Nov-Dez; 28 (6): 572-82.

- A infecção respiratória inferior aguda é uma das principais causas de mortalidade infantil.
- Treze estudos descobriram que a deficiência de vitamina D está associada a um maior risco ou gravidade de infecções respiratórias agudas inferiores.
- A suplementação de vitamina D para crianças é recomendada.

381.

Łuczyńska A, Logan C, et al. **Níveis de 25 (OH) D do cordão umbilical e o risco subsequente de infecções do trato respiratório inferior na primeira infância: a coorte de nascimentos de Ulm.** *Eur J Epidemiol* 2014
Agosto; 29 (8): 585-94.

- *“Nossas descobertas sugerem que a deficiência de vitamina D no nascimento está associada ao aumento do risco de infecções do trato respiratório inferior. A associação parece mais forte em bebês nascidos no outono. ”*
- Os níveis de vitamina D foram medidos no sangue do cordão umbilical de 777 recém-nascidos.

Os recém-nascidos com níveis de vitamina D no sangue do cordão abaixo de 25 nmol / L foram significativamente mais propensos a desenvolver infecções do trato respiratório inferior no primeiro ano de vida do que os recém-nascidos com níveis acima de 50 nmol / L (RR = 1,32).

382.

As infecções respiratórias inferiores agudas são muito mais graves em crianças com vitamina D insuficiente

“Um número significativamente maior de crianças admitidas na unidade de terapia intensiva pediátrica com infecção respiratória inferior aguda apresentava deficiência de vitamina D. Essas descobertas sugerem que as propriedades imunomoduladoras da vitamina D podem influenciar a gravidade da infecção respiratória inferior aguda. ”

McNally JD, Leis K, et al. **Deficiência de vitamina D em crianças com infecção respiratória inferior aguda grave.** *Pediatr Pulmonol* outubro de 2009; 44 (10): 981-88.

- Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D de 95 crianças hospitalizadas com infecções respiratórias agudas inferiores foram comparados a 92 controles.
- As crianças com as infecções respiratórias mais graves apresentaram níveis significativamente mais baixos de vitamina D do que a) crianças com infecções respiratórias que não exigiam cuidados intensivos eb) o grupo controle sem sintomas respiratórios.

383.

Roth DE, Shah R, et al. **Nível de vitamina D e infecção respiratória inferior aguda na primeira infância em Sylhet, Bangladesh.** *Acta Paediatr* 2010 mar; 99 (3): 389-93.

"A infecção aguda do trato respiratório inferior é a causa global mais importante de morte infantil. Vitamina D [deficiência] foi associada a infecção aguda do trato respiratório inferior em um estudo de controle de caso correspondente. "

- Neste estudo, crianças de 1 a 18 meses de idade hospitalizadas com infecção aguda do trato respiratório inferior foram pareadas com controles. O nível médio de vitamina D entre as crianças doentes foi significativamente menor (29,1 nmol / L) quando comparado ao grupo controle (39,1 nmol / L).
- Para cada aumento de 10 nmol / L no nível sérico de vitamina D, a probabilidade de infecção aguda do trato respiratório inferior diminuiu pela metade (OR = 0,53).

384.

Infecções respiratórias graves são significativamente mais prováveis de ocorrer em crianças com deficiência de vitamina D

"A deficiência subclínica de vitamina D e o aleitamento materno não exclusivo nos primeiros 4 meses de vida foram fatores de risco significativos para infecção respiratória inferior aguda grave."

Wayse V, Yousafzai A, et al. **Associação de deficiência subclínica de vitamina D com infecção respiratória inferior aguda grave em crianças indianas com menos de 5 anos.** *Eur J Clin Nutr* 2004, 58: 563-67.

- Este estudo comparou crianças com menos de 5 anos de idade com diagnóstico de infecção respiratória inferior aguda (IRAB) com controles saudáveis para descobrir se a deficiência subclínica de vitamina D aumenta o risco de IRAB.
- Crianças com IRAP graves foram significativamente menos prováveis do que os controles de ter níveis séricos de 25-hidroxivitamina D maiores que 22,5 nmol / L (OR = 0,09). O aleitamento materno exclusivo nos primeiros 4 meses de vida também reduziu significativamente o risco de desenvolver IRAP (OR = 0,42).

385.

Inamo Y, Hasegawa M, et al. **Concentrações séricas de vitamina D e gravidade associada de infecções agudas do trato respiratório inferior em crianças japonesas hospitalizadas.** *Pediatr Int* . Abr. 2011; 53 (2): 199-201.

"Significativamente mais crianças com infecção respiratória inferior aguda (IRAB) que precisavam de oxigênio suplementar e controle de ventilação eram deficientes em vitamina D. Essas descobertas sugerem que as propriedades imunomoduladoras da vitamina D podem influenciar a gravidade das IRAB. "

- Este estudo investigou se há uma ligação entre a deficiência de vitamina D e a gravidade das infecções respiratórias em crianças hospitalizadas com IRAB.
- Crianças com ALRI e deficiência de vitamina D (menos de 15 ng / mL) foram significativamente mais propensos a exigir gerenciamento de oxigênio e ventilação.

386.

Os médicos recomendam vitamina D suplementação para profissionais de saúde como um alternativa à vacinação contra influenza

"Alguns profissionais de saúde podem hesitar em tomar a vacina porque ela contém um conservante de mercúrio - o timerosal - que pode ser prejudicial à saúde. Porque isso foi bem documentado que uma deficiência de vitamina D pode precipitar o vírus da gripe, recomendamos fortemente que todos os profissionais de saúde e pacientes sejam testados e tratados para deficiência de vitamina D para prevenir a exacerbação de uma infecção respiratória. "

Edlich RF, Mason SS, et al. **Preparação para pandemia de gripe suína nos Estados Unidos.** *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2009; 28 (4): 261-64.

- Este documento delineou estratégias para limitar a propagação da gripe e exortou os profissionais de saúde e os pacientes a serem testados e tratados para a deficiência de vitamina D.

  A deficiência de vitamina D aumenta a suscetibilidade a infecções respiratórias virais.

  Foram fornecidas evidências sugerindo que os níveis séricos ideais de vitamina D para prevenir a deficiência são de 50-75 ng / mL e a dose ideal de vitamina D para adultos é de 4.000 a 5.000 UI por dia.

Não vacinação por médicos e enfermeiras

Muitos pediatras e médicos de família não vacinam seus próprios filhos de acordo com as recomendações oficiais. Alguns rejeitam as vacinas MMR, hepatite B, Hib, pneumococo, varicela, rotavírus e / ou influenza para seus próprios filhos, enquanto outros adiam a MMR ou coqueluche até que a criança seja mais velha. Em um estudo, 10% dos pediatras gerais e 21% dos especialistas em pediatria admitiram que não planejam seguir as diretrizes do CDC ao vacinar seus próprios filhos no futuro. As razões mais comuns pelas quais os médicos retêm vacinas para seus próprios filhos são preocupações com a segurança, o sistema imunológico da criança não está pronto e muitas vacinas são administradas de uma vez.

Numerosos estudos confirmam que os profissionais de saúde em todo o mundo têm baixa aceitação das vacinas. Por exemplo, após três meses recebendo ordens para vacinar contra a coqueluche, apenas 2% das enfermeiras israelenses o fizeram. Na Inglaterra, 57% dos profissionais de saúde rejeitam a vacina contra a gripe sazonal. Na Itália, 70% dos médicos e 89% dos enfermeiros rejeitam as vacinas contra a gripe. Na China, a vacina contra influenza é classificada como uma vacina de segunda classe ; apenas 21% das enfermeiras chinesas e 13% dos médicos estão vacinados contra a gripe.

Por mais de duas décadas, as diretrizes alemãs incitaram os profissionais de saúde a serem vacinados contra a influenza, mas apenas 39% dos médicos e 17% dos enfermeiros receberam uma vacina contra a influenza sazonal. No Brasil, depois que as autoridades de saúde encerraram uma campanha incentivando os profissionais de saúde a se vacinarem contra a gripe, apenas 13% receberam a vacina contra a gripe.

Os principais motivos pelos quais os profissionais de saúde "não cumprem" e rejeitam as vacinas contra a gripe incluem a) medo de efeitos colaterais, b) eles tiveram efeitos adversos graves após vacinações anteriores, c) crença de que a vacina causará a doença ed) pouca confiança em sua eficácia. Muitas enfermeiras também acreditam que os pais têm o direito de decidir se vacinam seus filhos. Eles exigem esse mesmo respeito por si próprios.

387.

Pediatras rejeitam vacinas para seus próprios filhos

"Dez por cento dos pediatras e 21% dos especialistas em pediatria afirmam que não seguiriam as recomendações [do CDC] para a progênie futura. Apesar de sua educação, os médicos neste estudo expressaram preocupação com a segurança das vacinas. "

Martin M, Badalyan V. **Práticas de vacinação entre médicos e seus filhos.** *OJPed* 2012 Set; 2 (3): 228-35.

- Os pesquisadores entrevistaram 582 pediatras para determinar se eles seguiram as diretrizes do CDC na vacinação de seus próprios filhos e se planejam vacinar seus futuros filhos.
- Cinco por cento dos pediatras gerais e 8% dos pediatras subespecialistas (ou seja, neonatologistas, cardiologistas pediátricos) não seguem as diretrizes de vacinação do CDC.
- Dez por cento dos pediatras gerais e 21% dos pediatras subespecialistas planejaram rejeitar pelo menos uma vacina para seus futuros filhos.
- Apesar dos aumentos na incidência de sarampo, 5% dos pediatras gerais e 19% dos pediatras subespecialistas planejaram adiar a MMR para seus futuros filhos até depois dos 18 meses de idade.
- Um número significativo de pediatras subespecialistas também planejava rejeitar vacinas contra rotavírus (12%), meningocócica (9%) e hepatite A (6%) para seus futuros filhos.
- As razões mais comuns pelas quais os pediatras já evitam pelo menos uma vacina para seus filhos, ou planejam evitar vacinas para crianças futuras, são preocupações com a segurança e muitas vacinas administradas de uma vez.

388.

Muitos pediatras não vacinam seus próprios filhos de acordo com recomendações oficiais

"Uma proporção relativamente grande de médicos não pediátricos não segue, nem planeja seguir, as recomendações atuais de imunização para

seus próprios filhos. Apesar de sua formação científica e educação, eles expressam as mesmas preocupações que prevalecem no público.”

Posfay-Barbe KM, Heininger U, et al. **Como os médicos imunizam seus próprios filhos? Diferenças entre pediatras e não pediatras.** *Pediatrics* novembro de 2005; 116 (5): e623-33

- Os pesquisadores entrevistaram 915 pediatras e médicos não pediatras (clínicos gerais e especialistas) suíços para determinar como eles vacinaram seus próprios filhos e como os vacinariam no ano corrente.
- Oito por cento dos pediatras não permitiram que seus próprios filhos recebessem todas as vacinas oficialmente recomendadas e 34% se desviaram do horário oficialmente recomendado de vacinação para seus próprios filhos.
- Muitos pediatras não vacinaram seus próprios filhos contra hepatite B (32%) ou Hib (29%). Apenas 13% vacinaram seus próprios filhos contra a gripe, 5% contra o pneumococo e 3% contra a varicela.
- Quatorze por cento dos médicos não pediatras e 6 por cento dos pediatras não permitiram que seus próprios filhos recebessem a primeira dose de MMR antes dos 2 anos de idade, e 5% dos médicos não pediatras não permitiram que seus próprios filhos recebessem MMR em qualquer idade.
- Nove por cento dos médicos não pediátricos e 3 por cento dos pediatras não permitiram que seus próprios filhos recebessem a primeira dose de uma vacina contra coqueluche (DTP ou DTaP) na idade recomendada de 2 a 6 meses.
- Alguns médicos rejeitaram as vacinas para seus próprios filhos porque buscavam imunidade induzida por infecção em vez de imunidade induzida por vacina . A vacina MMR foi rejeitada por ser considerada mais prejudicial do que a doença. Algumas vacinas foram suspensas devido a preocupações com segurança e sobrecarga imunológica.

389.

Pediatras e médicos de família não recomendam pais que seus filhos recebam todas as vacinas

“Concluímos que as características e preocupações do médico sobre as imunizações infantis estão associadas à não recomendação de todas as vacinas infantis.”

Gust D, Weber D, et al. **Os médicos que recomendam e não recomendam crianças recebem todas as vacinas.** *J Health Commun,* setembro de 2008; 13 (6): 573-82.

- Os pesquisadores entrevistaram 250 pediatras e 484 médicos de família que atendem pelo menos cinco pacientes pediátricos por semana para determinar se recomendam aos pais que as crianças recebam todas as vacinas disponíveis.
- Onze por cento dos pediatras e médicos de família não recomendam aos pais que seus filhos recebam todas as vacinas.

Quando comparados com os médicos que recomendaram todas as vacinas, os médicos de família foram significativamente mais propensos do que os pediatras a não recomendar todas as vacinas para crianças (odds ratio, OR = 2,9) e a ter preocupações sobre a segurança da vacinação infantil (OR = 2,0).

390.

Anastasi D, Di Giuseppe G, et al. **Conhecimento, atitudes e práticas dos pediatras em relação à imunização de bebês na Itália.** *BMC Public Health* 2009, 14 de dezembro; 9: 463.

- Os pesquisadores entrevistaram 156 pediatras italianos para determinar seus conhecimentos, atitudes e comportamento em relação à vacinação de bebês.

Apenas 10% dos pediatras tiveram uma atitude muito favorável em relação à utilidade das vacinas recomendadas para bebês.

Apenas 26% dos pediatras administraram rotineiramente as vacinas recomendadas (que incluem sarampo, Hib e coqueluche) a seus pacientes.

391.

Os pediatras não vacinam seus próprios filhos contra a varicela; médicos recusam vacinas para gripe, coqueluche e hepatite B

"Muitos médicos expressaram reservas sobre o uso rotineiro da vacina contra varicela para crianças saudáveis."

Katz-Sidlow RJ, Sidlow R. **Um olhar sobre o pediatra como pai: experiência com o introdução da vacina contra varicela.** *Clin Pediatr (Phila*) setembro de 2003; 42 (7): 635-40.

Os pesquisadores entrevistaram 764 pediatras de Nova York para determinar se suas escolhas em vacinar seus próprios filhos contra a varicela diferiam de suas recomendações para seus pacientes.

- Quinze por cento dos pediatras pesquisados não recomendavam rotineiramente a vacina contra a catapora para seus pacientes e 12% não vacinavam seus próprios filhos elegíveis contra a catapora.

392.

Pulcini C, Massin S, et al. **Fatores associados à vacinação para hepatite B, coqueluche, influenza sazonal e pandêmica entre clínicos gerais franceses: uma pesquisa de 2010.**
Vaccine 2013 agosto; 31 (37): 3943-49.

- Os pesquisadores entrevistaram 1431 clínicos gerais autônomos (médicos de família) na França para determinar se eles receberam vacinas ocupacionais.
- Vinte e três por cento dos médicos de clínica geral na França não receberam uma vacina contra a gripe sazonal, 27% não receberam uma vacina contra a hepatite B e 36% não foram vacinados contra a tosse convulsa.

393.

Muitos médicos europeus pensam que o sarampo é uma doença inofensiva
doença e não recomendam MMR obrigatório vacinas

"Muitos médicos de clínica geral compartilharam o equívoco comum de que o sarampo não é uma ameaça séria à saúde, embora metade deles tenha contraído o sarampo."

Pulcini C, Massin S, et al. **Conhecimento, atitudes, crenças e práticas de clínicos gerais em relação à vacinação contra sarampo e MMR no sudeste da França em 2012.** *Clin Microbiol Infect* 2014, janeiro; 20 (1): 38-43.

Os pesquisadores entrevistaram 329 médicos de clínica geral (GPs) no sudeste da França para determinar suas atitudes em relação ao sarampo e

à vacinação MMR.

Oitenta por cento dos GPs declararam que a maioria dos pais / pacientes consideram o sarampo uma doença inofensiva.

- Trinta e três por cento dos GPs não acham que a vacinação MMR deva ser obrigatória para crianças menores de 2 anos de idade.
- Treze por cento dos GPs pensam que o sarampo é uma doença inofensiva e 12% não estão convencidos de que uma segunda dose de MMR seja útil.
- Os médicos que praticavam medicina alternativa foram excluídos do estudo.

394.

Simone B, Carrillo-Santisteve P, Lopalco PL. **Papel dos profissionais de saúde em manter MMR alta vacinação na Europa: uma revisão das evidências.** *Euro Surveill* 2012, 28 de junho; 17 (26). pii: 20206.

Os pesquisadores revisaram 28 estudos europeus para determinar o conhecimento, as atitudes e as práticas dos profissionais de saúde em relação à vacinação contra o sarampo / MMR e sua influência nas escolhas de vacinação dos pais.

Muitos médicos europeus não recomendam MMR para crianças.

395.

Enfermeiras israelenses rejeitam vacinas contra coqueluche e influenza

"Em nosso estudo, as enfermeiras expressaram uma série de sentimentos negativos contra as vacinas. Esses sentimentos incluem raiva das autoridades, raiva pela perda de independência, medo de uma nova vacina (ser uma cobaia), medo dos efeitos colaterais e muito mais. Isso é especialmente impressionante, pois seu trabalho de rotina diário inclui imunizar bebês com a mesma vacina contra coqueluche ".

Baron-Epel O, Bord S, et al. **O que está por trás das baixas taxas de vacinação entre enfermeiras que tratam de bebês?** *Vaccine* , 2 de maio de 2012; 30 (21): 3151-54.

Numerosos estudos confirmam que os profissionais de saúde em todo o mundo têm baixa aceitação das vacinas.

Após três meses sendo instruídos a vacinar contra a coqueluche, apenas 2% das enfermeiras israelenses o fizeram.

- O objetivo deste estudo foi determinar por que os enfermeiros não se vacinam contra a coqueluche, embora vacinem bebês contra a coqueluche todos os dias.
- A maioria dos enfermeiros não confia nas autoridades de saúde e tem fortes sentimentos contra que lhes digam que devem ser vacinados.
- As enfermeiras estavam preocupadas com os efeitos colaterais e acreditavam que o risco de contrair a doença não compensava o risco de serem injetadas. Eles se sentiram assim em relação às vacinas contra coqueluche e influenza.
- As enfermeiras também acreditam que os pais têm o direito de decidir se vacinam seus filhos. Eles exigiam esse mesmo respeito por si mesmos.
- Os autores deste estudo acreditam que as autoridades de saúde devem convencer os enfermeiros de que eles são antiéticos por recusar vacinas e precisam de uma percepção maior de si mesmos como "transmissores de doenças".

396.

Médicos e enfermeiras na Itália e na Inglaterra rejeitam a gripe vacinas

"Apesar de quase uma década de esforços, as taxas de cobertura de vacinação registradas em nosso hospital continuam insatisfatórias. Durante a última temporada de gripe (201 3/1 *4),*
As taxas de cobertura de vacinação por tipo de ocupação resultaram em 30% entre médicos, 11% entre enfermeiras e 9% entre outro pessoal clínico."

Alicino C, Iudici R, et al. **Vacinação contra influenza entre profissionais de saúde na Itália: a experiência de um grande hospital universitário terciário de cuidados agudos .** *Hum Vaccin Immunother* 2015 Jan; 11 (1): 95-100.

Os profissionais de saúde na Itália rejeitam as vacinações contra a gripe sazonal, apesar de estarem sujeitos a um projeto de intervenção multifacetada e multi-anual, projetado para aumentar as taxas de vacinação.

397.

Head S, Atkin S, et al. **Vacinar profissionais de saúde durante uma pandemia de influenza.** *Occup Med (Lond),* dezembro de 2012; 62 (8): 651-54.

"Durante a pandemia de 2009, os profissionais de saúde recusaram a vacinação contra o H1N1 devido a preocupações sobre a eficácia clínica, efeitos colaterais e percepções de que a infecção pelo H1N1 não era geralmente grave."

- Os pesquisadores entrevistaram profissionais de saúde em Londres durante a pandemia de influenza H1N1 de 2009-10 para determinar por que tantos recusaram a vacinação.
- Quarenta e um por cento dos profissionais de saúde recusaram uma vacina contra a influenza H1N1 e 57% rejeitaram uma vacina contra a influenza sazonal.

398.

Médicos e enfermeiras na China e Espanha rejeitam a gripe vacinas

"A vacinação anual contra influenza é recomendada para profissionais de saúde em muitos países. No entanto, as taxas de conformidade com a vacinação contra a gripe são comumente baixas. "

Seale H, Wang Q, et al. **Vacinação contra influenza entre profissionais de saúde de hospitais em Pequim.** *Occup Med (Lond),* agosto de 2010; 60 (5): 335-39.

Em Pequim, a vacina da gripe é classificada como uma " vacina de segunda classe ".

Apenas 21% dos enfermeiros e 13% dos médicos foram vacinados contra a gripe.

Quarenta por cento dos profissionais de saúde concordam que “a vacina contra a gripe pode causar gripe em algumas pessoas”.

399.

Vírseda S, Restrepo MA, et al. **Cobertura de vacinação contra influenza sazonal e pandêmica A (H1N1) 2009 e atitudes entre profissionais de saúde em um hospital universitário espanhol.** *Vaccine* , 5 de julho de 2010; 28 (30): 4751-57.

“A cobertura de vacinação contra influenza entre os profissionais de saúde permanece a mais baixa em comparação com outros grupos prioritários para imunização.”

Durante a temporada de influenza de 2009, mais da metade de todos os profissionais de saúde em um hospital espanhol recusou a vacina contra influenza sazonal e apenas 16,5% receberam uma vacina contra a pandemia de H1N1.

- Os profissionais de saúde que recusaram a vacina pandêmica tiveram “dúvidas sobre a eficácia da vacina” e “medo de reações adversas”.

400

Médicos e enfermeiras na Alemanha e nos EUA rejeitam vacinas contra influenza

“A aceitação da vacinação contra a gripe pelo pessoal médico é baixa.”

Wicker S, Rabenau HF, et al. **Cumprimento da vacinação contra influenza entre profissionais de saúde em um hospital universitário alemão.** *Infecção,* junho de 2009; 37 (3): 197-202.

Por mais de duas décadas, as diretrizes alemãs instaram os profissionais de saúde a se vacinarem contra a influenza sazonal, embora as taxas de vacinação contra influenza entre médicos e enfermeiras permaneçam baixas.

Apenas 39% dos médicos e 17% dos enfermeiros recebem uma vacina contra a gripe sazonal.

Os principais motivos pelos quais os profissionais de saúde “não cumprem” e rejeitam as vacinas contra a gripe incluem medo dos efeitos colaterais, crença de que a vacina causará a doença e pouca confiança em sua eficácia.

401.

Clark SJ, Cowan AE, Wortley PM. **Atitudes e práticas de vacinação contra influenza entre enfermeiras registradas nos Estados Unidos.** *Am J Infect Control,* setembro de 2009; 37 (7): 551-56.

“As preocupações sobre as reações adversas e a eficácia da vacina continuam a ser barreiras para a vacinação contra a gripe entre enfermeiras registradas.”

Uma pesquisa com 1.017 enfermeiras registradas nos Estados Unidos revelou que 41% não receberam vacina contra influenza durante a temporada anterior de influenza.

O motivo mais comum para rejeitar a vacina contra influenza foi a preocupação com as reações adversas.

402.

Médicos e enfermeiras no Canadá e no Brasil rejeitam vacinas contra influenza

“A vacinação contra a gripe entre os profissionais de saúde é ruim.”

Norton SP, Scheifele DW, et al. **Vacinação contra influenza em enfermeiras pediátricas: transversal estudo de cobertura, recusa e fatores de aceitação.** *Vaccine* , 2 de junho de 2008; 26 (23): 2942-48.

Muitas das enfermeiras canadenses que recusaram a vacinação contra a gripe o fizeram porque acreditavam que não traria um benefício pessoal.

403.

Takayanagi IJ, Cardoso MR, et al. **Atitudes dos profissionais de saúde frente à vacinação contra influenza: por que eles não são vacinados?** *Am J Infect Control,* fevereiro de 2007; 35 (1): 56-61.

"As taxas de conformidade com a vacinação contra influenza entre profissionais de saúde são historicamente baixas."

- As autoridades de saúde brasileiras iniciaram uma campanha incentivando os profissionais de saúde a se vacinarem contra a gripe, resultando em uma taxa de adesão de 34%.

  Quando as autoridades encerraram sua intervenção educacional, as taxas de conformidade caíram para 20% no ano seguinte e apenas 13% no ano seguinte.

- Algumas das principais razões apresentadas para rejeitar a vacinação contra influenza incluíram a) risco de efeitos adversos graves, b) efeitos adversos graves após vacinações anteriores, ec) considerou a vacina ineficaz ou desnecessária.

404.

Médicos e enfermeiras em muitos países diferentes resistem vacinas contra influenza

"Numerosos programas internacionais de vacinação tentaram encorajar os profissionais de saúde a serem vacinados, mas encontraram uma resistência surpreendente."

Hofmann F, Ferracin C, et al. **Vacinação contra influenza de profissionais de saúde: uma literatura revisão de atitudes e crenças.** *Infection* 2006 Jun; 34 (3): 142-47.

Os principais motivos pelos quais muitos profissionais de saúde recusam a vacina contra a gripe são o medo de reações adversas e as dúvidas sobre a eficácia da vacina.

405.

Landelle C, Vanhems P, et al. **Cobertura de vacinação contra influenza entre pacientes e profissionais de saúde em um hospital universitário durante a temporada de influenza de 2006-2007 .** *Vacina* dezembro de 2012 17; 31 (1): 23-26.

"Apesar de anos de esforços de saúde pública para aumentar a absorção da vacina entre as populações recomendadas para a vacinação contra a gripe, as taxas de imunização permanecem baixas entre pacientes e profissionais de saúde".

406.

Hollmeyer HG, Hayden F, et al. **Vacinação contra influenza de profissionais de saúde em hospitais - uma revisão de estudos sobre atitudes e preditores.** *Vaccine* , 19 de junho de 2009; 27 (30): 3935-44.

"Nossas descobertas indicam que, se os profissionais de saúde forem imunizados contra a gripe, eles o farão principalmente para seu próprio benefício e não para o benefício de seus pacientes."

- Apesar das diretrizes em muitos países recomendando a vacinação contra influenza de profissionais de saúde para proteger seus pacientes, as taxas de vacinação contra influenza entre profissionais de saúde são universalmente baixas.

Nível de escolaridade de pais não vacinantes

Os estudos neste capítulo confirmam que os pais que não vacinam seus filhos têm alto nível de escolaridade, valorizam o conhecimento científico e são sofisticados na pesquisa de vacinas. Mães com diploma universitário são as mais propensas a recusar vacinas para seus filhos. As mães que nunca se formaram no ensino médio têm maior probabilidade de vacinar totalmente seus filhos.

407.

As crianças não vacinadas vêm de famílias com mães altamente educadas que não permitem que os médicos influenciem suas decisões

"As crianças não vacinadas tendiam a ser brancas, a ter uma mãe casada e ter um diploma universitário, a viver em uma família com uma renda anual superior a US $ 75.000 e a ter pais que expressaram preocupação com a segurança das vacinas e indicaram que os médicos têm pouca influência sobre as decisões de vacinação de seus filhos. "

Smith PJ, Chu SY, Barker LE. **Crianças que não receberam vacinas: quem são elas e onde é que eles vivem?** *Pediatrics* 2004; 114: 187-95.

- Este estudo analisou os históricos de vacinação de 151.720 crianças de 19 a 35 meses de idade para determinar se as crianças não vacinadas vêm de famílias com características diferentes das crianças subvacinadas .
- As crianças mal vacinadas tinham uma probabilidade significativamente maior de serem negras, de ter uma mãe mais jovem que não era casada, de ter concluído menos de 12 anos do ensino médio e de viver em uma família abaixo do nível de pobreza.
- As crianças não vacinadas tinham uma probabilidade significativamente maior de serem brancas, de ter uma mãe com pelo menos 30 anos de idade e casada, de ter um diploma universitário e de viver em uma família com uma renda anual superior a US $ 75.000.
- Os pais de crianças não vacinadas foram significativamente mais propensos do que os pais de crianças subvacinadas a expressar preocupações sobre a segurança da vacina (risco relativo, RR = 17,0) e dizer que os médicos não têm influência sobre as decisões de vacinação de seus filhos (RR = 8,2) .

Na população dos Estados Unidos de crianças de 19 a 35 meses de idade, cerca de 37% não estão vacinadas e apenas 0,3% não estão vacinadas.

Depois que os pais decidem não vacinar, é improvável que eles mudem de ideia.

408.

Mães que não vacinam seus filhos são altamente educados, valorizam o conhecimento científico e são sofisticado na pesquisa de vacinas

"Os baixos níveis de educação materna e o baixo nível socioeconômico foram associados a altas taxas de conclusão [de vacinação]. Além disso, as taxas de conclusão eram altas em famílias negras hispânicas e não hispânicas com baixas taxas de renda e pobreza ".

Kim SS, Frimpong JA, et al. **Efeitos das características maternas e do provedor sobre o status de imunização atualizado de crianças de 19 a 35 meses.** *Am J Public Health,* fevereiro de 2007; 97 (2): 259-66.

O estudo analisou dados nacionais de imunização de 11.860 crianças de 19 a 35 meses de idade para avaliar as características maternas que podem estar associadas ao fato de a criança estar totalmente vacinada.

Mães com diploma universitário e alta renda eram as menos propensas a vacinar totalmente seus filhos. Mães sem diploma de ensino médio e famílias pobres de minorias eram as que tinham maior probabilidade de vacinar totalmente seus filhos.

409.

Gullion JS, Henry L, Gullion G. **Decidindo cancelar os mandatos de vacinação infantil.** *Enfermagem de saúde pública* setembro-outubro 2008 ; 25 (5): 401-8.

"A evidência de coleta de dados sofisticada e processamento de informações foi um tema repetido nos dados da entrevista."

Este estudo investigou as atitudes e crenças de pais que optam conscientemente por não vacinar seus filhos.

Os pais que não vacinaram seus filhos a) valorizam o conhecimento científico, b) são sofisticados na coleta e processamento de informações sobre vacinas para tomar suas decisões ec) demonstram pouca confiança na comunidade médica.

410

Mães israelenses com alto nível de escolaridade são as mais propensas a recusar vacinas para seus filhos

"Os pais ideológicos que não [vacinam seus filhos] são muito difíceis de persuadir. Mas para os pais que faltam a uma ou duas vacinações, há espaço para intervenção. " *

Aharon AA, Nehama H, et al. **Razões pelas quais os pais não cumprem as vacinas pediátricas recomendadas.** Apresentação do estudo foi feito na 5 ª Conferência Internacional de Jerusalém para Política de Saúde, ICC Jerusalém Convention Center, June 3-5, 2013.

- Este estudo analisou os registros de saúde de 14.232 crianças israelenses de 3 anos de idade para determinar por que algumas delas não foram totalmente vacinadas e para avaliar as características maternas associadas à não vacinação.
- Mães com educação universitária tinham duas vezes mais probabilidade de recusar vacinas em comparação com mães com ensino médio.
- Pais judeus e cristãos eram significativamente mais propensos do que pais muçulmanos a recusar vacinas para seus filhos.

Mães com vantagens socioeconômicas eram mais propensas a recusar vacinas devido à sua pesquisa e ideologia, escolhendo quais vacinas, se houver, permitir.

As mães pobres tinham maior probabilidade de perder as vacinas por causa de bloqueios comportamentais ou culturais e falta de conhecimento ou organização.

Este estudo foi conduzido pela Universidade de Haifa e financiado pelo Instituto Nacional de Pesquisa de Políticas de Saúde de Israel.

* Esta citação foi fornecida pelo autor em um artigo - **Mais pais israelenses se recusando a vacinar seus bebês de acordo com os regulamentos estaduais** - publicado em *Haaretz.com* 2013, 4 de junho.

Pais altamente educados e profissionais de saúde rejeitam vacinas para seus filhos

"Os determinantes de uma atitude totalmente negativa [em relação a qualquer nova vacina] foram uma alta educação dos pais [e] ser um profissional de saúde."

Hak E, Schönbeck Y, et al. **Atitude negativa de pais altamente qualificados e profissionais de saúde em relação a futuras vacinações no programa holandês de vacinação infantil.** *Vacina* 2 de maio de 2005; 23 (24): 3103-7.

- Os pesquisadores entrevistaram 283 pais holandeses para determinar suas atitudes em relação a futuras vacinas para seus filhos contra doenças como gripe, pneumonia e hepatite B.

  Onze por cento dos pais holandeses não tinham intenção de permitir que seus filhos recebessem qualquer nova vacina.

  Os pais com alto nível de escolaridade tiveram 3 vezes mais probabilidade do que outros pais de rejeitar novas vacinas para seus filhos (odds ratio, OR = 3,3). Os profissionais de saúde tiveram 4 vezes mais probabilidade de rejeitar novas vacinas para seus filhos (OR = 4,2).

412.

Samad L, Tate AR, et al. **Diferenças nos fatores de risco para vacinação parcial e não imunização no primeiro ano de vida: estudo de coorte prospectivo.** *BMJ* , 3 de junho de 2006; 332 (7553): 1312-13.

Os pesquisadores entrevistaram 18.488 mães no Reino Unido quando seus bebês tinham 9 meses de idade para comparar os fatores maternos e demográficos associados à não vacinação, vacinação parcial e vacinação completa.

As mães de bebês não vacinados eram mais velhas do que as mães de bebês totalmente vacinados e significativamente mais educadas (RR = 1,9).

As mães de bebês parcialmente vacinados eram significativamente mais jovens do que as mães de bebês totalmente vacinados (razão de taxas, RR = 1,7).

413.

Os pais que isentam seus filhos das vacinas são universitário

"Os pais que solicitam isenção de vacinação no Novo México tendem a ser brancos, não hispânicos e têm pelo menos um diploma universitário de 4 anos ."

Departamento de Saúde do Novo México, Gabinete do Secretário. **Departamento de saúde anuncia resultados da pesquisa de isenção de vacinação.** *Comunicado à imprensa de* 2013, 18 de novembro.

Este estudo pesquisou 729 pais do Novo México que isentaram seus filhos das vacinas necessárias para determinar a demografia, as atitudes e as crenças dessa população.

Sessenta e sete por cento dos pais do Novo México que isentaram seus filhos de vacinas têm pelo menos um diploma universitário de 4 anos ; 74% são Anglo.

414.

O'Leary ST, Nelson C, Duran J. **Características maternas e políticas hospitalares como fatores de risco para o não recebimento da vacina contra hepatite B no berçário do recém-nascido.** *Pediatr Infect Dis J* 2012 Jan;
31 (1): 1-4.

"Características maternas, como educação superior e renda, estão associadas ao não recebimento da vacina contra hepatite B durante o período perinatal."

Os hospitais recomendam que os recém-nascidos recebam uma vacina contra a hepatite B logo após o nascimento.

As informações do registro de nascimento de 64.425 recém-nascidos foram comparadas com os dados demográficos de suas mães para determinar as características maternas associadas à não aceitação da vacinação contra hepatite B.

Mães com mestrado universitário são significativamente menos propensas do que mães que não concluíram o ensino médio a permitir que seus recém-nascidos recebam a vacina contra hepatite B (odds ratio, OR = 1,66). Eles também têm rendimentos significativamente mais elevados.

415.

Pais altamente educados rejeitam a vacina MMR para seus filhos

"Muitos pais tomam a decisão consciente de não imunizar seus filhos com MMR."

Pearce A, Law C, et al. **Fatores associados à captação da vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR) e uso de vacinas de antígeno único em uma coorte contemporânea no Reino Unido: estudo de coorte prospectivo.** *BMJ* 2008, 5 de abril; 336 (7647): 754-57.

- Os pesquisadores entrevistaram 14.578 mães para determinar os fatores associados à não vacinação de seus filhos com MMR até os 3 anos de idade.
- Onze por cento das mães não vacinaram seus filhos com MMR (6% das crianças não foram vacinadas contra sarampo, caxumba e rubéola, enquanto 5% receberam uma vacina apenas contra sarampo).
- As crianças eram significativamente mais propensas a não serem vacinadas com MMR ou contra o sarampo se suas mães fossem altamente educadas (razão de risco, RR = 1,41).
- As mães que rejeitaram a vacina MMR para seus filhos, mas permitiram que eles recebessem uma vacina exclusiva contra o sarampo , também eram altamente educadas (RR = 3,15).
- Os pais que optaram por não vacinar seus filhos com MMR expressaram preocupações sobre a segurança da vacina e não confiaram nos conselhos dados por profissionais de saúde ou pelo governo.

416.

Pais com alto nível de escolaridade são os menos propensos a permitir que

filhas para receber a vacina contra o HPV

"Mais estudos são necessários para descobrir por que, por exemplo, os pais com mais educação têm menos probabilidade de concordar com a vacinação do que os pais com menos educação."

Ogilvie G, Anderson M, et al. **Uma avaliação baseada na população de um programa de vacina contra o HPV com base nas escolas e com financiamento público na Colúmbia Britânica, Canadá: fatores parentais associados ao recebimento da vacina contra o HPV.** *PLoS Med* , 4 de maio de 2010; 7 (5): e1000270.

Este estudo pesquisou 2.025 pais canadenses para determinar os fatores associados à aceitação ou rejeição da vacina contra o HPV para suas filhas.

Os pais com níveis mais altos de educação eram significativamente mais propensos do que os pais com menor escolaridade a proibir a vacina contra o HPV para suas filhas.

A preocupação com a segurança da vacina contra o HPV é o principal motivo pelo qual os pais não permitem que suas filhas recebam a vacina.

417.

Brewer NT, Fazekas KI. **Preditores da aceitabilidade da vacina contra o HPV: uma teoria baseada,**
revisão sistemática. *Prev Med* 2007 Aug-Set; 45 (2-3): 107-14.

"Pais com níveis de educação mais baixos relataram maior aceitabilidade da vacina."

Este artigo revisou sistematicamente 28 estudos para determinar as crenças dos pais sobre o vírus do papiloma humano e os fatores associados à aceitação ou rejeição da vacina contra o HPV por suas filhas.

Os pais com maior escolaridade foram os que menos aceitaram a vacina contra o HPV para suas filhas.

418.

Os graduados da faculdade rejeitam a vacinação contra o HPV para seus filhas; que abandonaram o colégio endossam

“Os subgrupos mais susceptíveis de vacinação contra o HPV endossa incluiu a menos do que a escola de alta .... Os subgrupos com menor probabilidade de endossar a vacinação eram os graduados universitários. ”

Constantine NA, Jerman P. **Aceitação da vacinação contra o papilomavírus humano entre os pais de filhas da Califórnia: uma análise representativa em todo o estado.** *J Adolesc Health* 2007
Fevereiro; 40 (2): 108-115.

- Este estudo entrevistou 522 pais para determinar os fatores que estão associados à aceitação ou rejeição da vacinação contra o HPV por suas filhas.
- Os pais que se formaram na faculdade eram menos propensos a aprovar a vacinação contra o HPV para suas filhas. Os pais sem diploma de ensino médio eram mais propensos a aceitar a vacinação contra o HPV.
- Os pais asiático-americanos eram significativamente menos propensos a aceitar a vacinação contra o HPV (OR = 0,44), enquanto os pais hispânicos eram significativamente mais propensos a permitir que suas filhas recebessem uma vacina contra o HPV (OR = 2,12).
- Muitos dos pais que rejeitaram a vacinação contra o HPV para suas filhas ficaram preocupados com os efeitos colaterais.

419.

Rosenthal SL, Rupp R, et al. **Absorção da vacina contra o HPV: demografia, história sexual e valores, estilo parental e atitudes vacinais.** *J Adolesc Health,* setembro de 2008; 43 (3): 239-45.

“As mães com menos de um diploma de ensino médio ... tinham maior probabilidade de ser favoráveis à vacinação de sua filha”.

- Este estudo pesquisou 153 mães para determinar os fatores parentais que afetam a aceitação da vacinação contra o HPV por suas filhas.

Conflitos de interesse, estudos falsos e indústria Ao controle

Os estudos neste capítulo fornecem fortes evidências de que a pesquisa biomédica foi comprometida por conflitos de interesse, preconceitos premeditados e controle da indústria. Por exemplo, em um estudo, 33% dos cientistas financiados pelo National Institutes of Health (NIH) admitiram que se

envolveram em um comportamento científico questionável durante os 3 anos anteriores. Quase 16% desses cientistas americanos renomados mudaram o desenho, metodologia ou resultados de um estudo devido à pressão de uma fonte de financiamento.

Os conflitos de interesse são generalizados na indústria de vacinas e comprometem a objetividade da pesquisa de segurança de vacinas. Por exemplo, fabricantes de vacinas patrocinam pesquisas em seus próprios produtos. Muitos autores de artigos publicados sobre a segurança de vacinas são consultores pagos ou recebem fundos de fabricantes de vacinas. As revistas médicas dependem da receita de publicidade das empresas farmacêuticas. Até o CDC recebe dinheiro da indústria farmacêutica que influencia as decisões que toma sobre o bem-estar público.

De acordo com John Ioannidis, um especialista em viés de pesquisa, a maioria dos estudos médicos publicados são falsos. Achados imprecisos podem ocorrer a partir de uma combinação de fatores, incluindo a escolha do autor do desenho do estudo, dados, manipulação na análise ou relato seletivo dos achados. Mesmo grandes estudos randomizados com desenhos de pesquisa precisos podem fornecer conclusões falsas.

Estranhamente, não há regulamentos que orientem a composição de placebos nem há uma exigência para especificar a composição de placebos em ensaios randomizados controlados por placebo publicados em periódicos. Placebos que não são neutros podem influenciar os resultados do estudo. Quando os estudos não fornecem detalhes suficientes sobre as intervenções com placebo, a replicação do estudo não é possível.

Finalmente, qualquer pessoa que questione as visões dominantes sobre vacinas está sujeita a ameaças, censura e perda de seu sustento. Médicos ou cientistas que questionam as vacinas são considerados ameaças à percepção pública de que todos os especialistas apóiam a vacinação. Os proponentes da vacinação suprimem a dissidência de maneiras injustas. Os métodos incluem espalhar rumores que ameaçam a reputação profissional, assédio e negação de financiamento ou acesso a material de pesquisa. A supressão da dissidência envia um aviso aos cientistas e tem um efeito assustador na pesquisa. A liberdade de expressão e a capacidade desimpedida de investigar tópicos impopulares são essenciais para o progresso científico. Além disso, as autoridades estão rastreando os tweets antivacinas e procurando maneiras eficientes de censurar as informações antivacinas na Internet.

420.

Muitos cientistas fabricam dados intencionalmente e falsificam

pesquisa científica

"Esta é a primeira meta-análise de pesquisas que perguntam aos cientistas sobre suas experiências de má conduta. Ele descobriu que, em média, cerca de 2% dos cientistas admitiram ter fabricado, falsificado ou modificado dados ou resultados pelo menos uma vez e até um terço admitiu uma variedade de outras práticas de pesquisa questionáveis. "

Fanelli D. **Quantos cientistas fabricam e falsificam pesquisas? Uma revisão sistemática e meta-análise de dados de pesquisa.** *PloS One* , 29 de maio de 2009; 4 (5): e5738.

- Este estudo analisou 21 pesquisas que perguntavam aos cientistas se eles cometeram ou sabem de um colega que cometeu má conduta de pesquisa que distorceu o conhecimento científico, incluindo fabricação ou falsificação de dados.
- Até 5% (uma média de 2%) dos cientistas admitiram que falsificaram, fabricaram ou modificaram dados para melhorar os resultados pelo menos uma vez. Até 34% admitiram que se envolveram em outras práticas de pesquisa questionáveis.
- Até 33% (uma média de 14%) dos cientistas tinham conhecimento pessoal de colegas que falsificaram dados de pesquisa. Até 72% sabiam sobre outras práticas de pesquisa questionáveis cometidas por seus colegas.
- Alguns exemplos de práticas de pesquisa questionáveis incluem a eliminação de pontos de dados e a alteração do design, metodologia ou resultados de um estudo devido a pressões de uma fonte de financiamento.

A má conduta científica pode ser mais ampla na pesquisa clínica, farmacológica e médica do que em outros campos, devido aos grandes interesses financeiros que fomentam um viés substancial.

Em uma pesquisa, 81% dos estagiários de pesquisa em ciências biomédicas estavam "dispostos a selecionar, omitir ou fabricar dados para ganhar uma bolsa ou publicar um artigo".

Como os autorrelatos normalmente subestimam a verdadeira frequência de má conduta científica, as descobertas neste artigo podem ser conservadoras.

Os principais cientistas dos Estados Unidos regularmente se envolvem em má conduta científica que ameace a integridade da ciência

> *"Nossas descobertas revelam uma série de práticas questionáveis que são impressionantes em sua amplitude e prevalência. Cientistas dos EUA se envolvem em uma série de comportamentos que vão muito além da fabricação, falsificação ou plágio que podem prejudicar a integridade da ciência. "*

Martinson BC, Anderson MS, de Vries R. **Cientistas se comportando mal.** *Nature* 2005, 9 de junho; 435: 737-38.

- Os pesquisadores entrevistaram 3.247 cientistas americanos em início e meio de carreira financiados pelo National Institutes of Health (NIH) e pediram que relatassem anonimamente seu próprio mau comportamento científico durante os três anos anteriores.
- No geral, 33% dos cientistas financiados pelo NIH admitiram que se envolveram em um comportamento científico questionável durante os 3 anos anteriores.
- Quase 16% dos cientistas financiados pelo NIH mudaram o projeto, a metodologia ou os resultados de um estudo devido à pressão de uma fonte de financiamento; 15% retiraram pontos de dados das análises; 14% usaram projetos de pesquisa inadequados ou inadequados.
- Quase 13% dos cientistas financiados pelo NIH desconsideraram o uso de dados falhos por outras pessoas ou a interpretação questionável dos dados; 6% não apresentaram dados que contradiziam as próprias pesquisas anteriores.

O mau comportamento científico tendeu a aumentar à medida que os cientistas ganharam idade e experiência.

Os resultados deste artigo sugerem que o comportamento científico questionável que ocorre regularmente pode representar uma ameaça maior à integridade da pesquisa científica do que a má conduta de alto perfil , como fraude.

As estimativas de mau comportamento científico encontradas neste artigo podem ser conservadoras.

Cientistas das principais instituições de pesquisa dos Estados Unidos recebem benefícios da indústria que comprometem a integridade de seus estudos

"Nossos dados demonstram que os investigadores de nível sênior que responderam à pesquisa recebem uma ampla variedade de apoio patrocinado pela indústria, o que é importante para suas carreiras, e que o apoio da indústria à pesquisa e pesquisadores é difundido nos departamentos clínicos e de pesquisa das principais pesquisas dos EUA instituições."

Tereskerz PM, Hamric AB, et al. **Prevalência de suporte da indústria e sua relação com a integridade da pesquisa.** *Account Res* 2009 abr-jun; 16 (2): 78-105.

- Uma pesquisa anônima de 528 membros do corpo docente de faculdades de medicina em 33 instituições de pesquisa de ponta nos Estados Unidos foi realizada para saber como o patrocínio da indústria influencia a pesquisa científica.
- Dois terços (67%) dos pesquisadores médicos nesta pesquisa receberam algum tipo de apoio da indústria, e 32% admitiram que parte de seu salário era pago pela indústria.
- Os professores titulares eram significativamente mais propensos do que os professores associados a receber apoio do setor, como bolsas de pesquisa, contratos de consultoria, pagamentos de royalties, joint ventures, equipamentos de laboratório e vários outros acordos financeiros.

Dos entrevistados que receberam apoio da indústria para suas pesquisas, 61% concederam ao patrocinador da indústria uma revisão pré-publicação dos manuscritos. Muitos também concordaram em apresentar os resultados de forma favorável ao produto do patrocinador e em atrasar ou suspender completamente a publicação dos resultados.

Uma alta porcentagem de entrevistados também relatou que a interpretação dos dados da pesquisa, a publicação dos resultados da pesquisa e o avanço científico em seu campo de pesquisa foram comprometidos pelo apoio da indústria.

423.

A indústria farmacêutica controla as revistas científicas, censura a liberdade intelectual e ameaça a integridade da pesquisa biomédica

"Para uma empresa farmacêutica, atrasar ou minimizar o conhecimento de um efeito colateral de um medicamento tem valor monetário. Da mesma forma, não publicar estudos negativos pode alterar o equilíbrio das meta-análises subsequentes ".

Fava GA. **Preservando a liberdade intelectual na medicina clínica** . *Psychother Psychosom* 2009; 78: 1-5.

- Este artigo revisou as maneiras pelas quais a indústria farmacêutica ganhou controle sobre muitas sociedades científicas e periódicos, censura a liberdade intelectual e ameaça a integridade da pesquisa biomédica.
- Grupos de interesses especiais que representam empresas farmacêuticas atuam como editores, revisores e consultores de revistas médicas e organizações de pesquisa, com o objetivo de impedir sistematicamente a divulgação de informações conflitantes com seus interesses.
- As empresas farmacêuticas usam a indústria de relações públicas para manipular a interpretação dos ensaios clínicos com propaganda e para reprimir a dissidência.

O estabelecimento médico está ativamente engajado na defesa de interesses especiais que isola a profissão da liberdade intelectual, de visões alternativas e da crítica de suas práticas predominantes.

424.

As revistas médicas se beneficiam financeiramente quando publicam

estudos da indústria farmacêutica que favorecem seus produtos

"Os periódicos evoluíram para operações de lavagem de informações para a indústria farmacêutica."

Os **periódicos médicos da** Smith R. **são uma extensão do braço de marketing da indústria farmacêutica empresas.** *PLoS Med,* maio de 2005; 2 (5): e138.

- Este artigo revisou as evidências que sugerem que as revistas médicas e a indústria farmacêutica têm uma relação financeiramente incestuosa que pode comprometer a integridade da ciência.
- As empresas farmacêuticas fornecem às revistas médicas uma receita substancial com publicidade. Além disso, as empresas farmacêuticas costumam comprar milhares de dólares em reimpressões se seus artigos forem publicados. Isso cria um forte conflito de interesses para editores de periódicos e editoras.

Para uma empresa farmacêutica, um estudo favorável publicado em uma revista médica é imensamente mais valioso do que anúncios.

- Cerca de 70% dos ensaios clínicos publicados nas principais revistas são financiados pela indústria farmacêutica. Os estudos financiados pela indústria têm 4 vezes mais probabilidade do que estudos financiados por outras fontes de apresentar resultados favoráveis à empresa.

As empresas farmacêuticas têm muitas maneiras de aumentar suas chances de produzir estudos com resultados favoráveis. Por exemplo, eles podem suprimir estudos negativos, conduzir testes contra tratamentos inferiores ou mostrar resultados que têm maior probabilidade de impressionar, como redução no risco relativo em vez de absoluto.

A indústria também pode fazer análises de subgrupos ou usar vários parâmetros ou testes em vários locais e selecionar para publicação aqueles com resultados favoráveis.

O processo de revisão por pares está extinto, inclinado para preconceitos e abusos. As revistas médicas tornaram-se ferramentas de marketing da indústria farmacêutica, publicando estudos que favorecem seus produtos.

Em vez de publicar ensaios clínicos, os periódicos deveriam considerar sua descrição crítica.

425.

O preconceito premeditado infectou as instituições básicas e práticas da comunidade de pesquisa biomédica

"Os pesquisadores biomédicos de hoje vivem em um mundo organizacional no qual a mentira e a trapaça são comuns."

Noble JH. **Detectando viés na pesquisa biomédica: olhando para o desenho do estudo e publicado as descobertas não são suficientes.** *Monash Bioethics Review* 2007, janeiro-abril; 26 (1-2): 24-45.

- O preconceito premeditado infectou as instituições e práticas básicas da comunidade de pesquisa biomédica.
- Pesquisadores biomédicos e seus patrocinadores publicam descobertas de pesquisas distorcidas e enganosas.

Mais de 65.000 ações judiciais de responsabilidade do produto foram movidas contra fabricantes de medicamentos farmacêuticos, o que sugere que eles e o FDA consideram a segurança do paciente uma baixa prioridade.

Este artigo revisou os meios técnicos pelos quais os pesquisadores biomédicos produzem estudos que contêm preconceitos premeditados - dados fabricados são apenas uma forma extrema - e faz recomendações sobre maneiras de neutralizá-los.

426.

Glick JL. **Auditoria de dados científicos - uma ferramenta chave de gerenciamento.** *Accountability in Research* 1992; 2 (3): 153-68.

As auditorias de dados pela Food and Drug Administration (FDA) descobriram que 10-20% dos estudos continham dados deturpados, relatórios imprecisos e resultados experimentais fabricados.

Essas descobertas resultaram em 2% dos pesquisadores clínicos sendo julgados culpados de má conduta científica grave.

427.

Os conflitos de interesse são generalizados na indústria de vacinas e comprometem a objetividade da pesquisa de segurança de vacinas

"Os fabricantes de vacinas têm motivos financeiros e as autoridades de saúde pública têm motivos burocráticos que podem levá-los a patrocinar pesquisas que concluam que as vacinas são seguras."

DeLong G. **Conflitos de interesse na pesquisa de segurança de vacinas.** *Account Res* 2012; 19 (2): 65-88.

- Este documento resume os conflitos de interesse que permeiam a indústria de vacinas e oferece sugestões sobre possíveis soluções.
- Os fabricantes de vacinas patrocinam pesquisas sobre seus próprios produtos.
- Muitos autores de artigos publicados que avaliam a segurança das vacinas são consultores pagos ou recebem subsídios dos fabricantes de vacinas.
- As revistas médicas dependem da receita de publicidade das empresas farmacêuticas.
- A indústria de vacinas emprega três lobistas para cada membro do Congresso. Muitos lobistas da indústria farmacêutica eram ex-membros do Congresso.
- O FDA e o CDC podem relutar em patrocinar pesquisas que revelem problemas de segurança associados às vacinas que eles licenciaram e promoveram, pois isso poderia prejudicar sua reputação e reduzir a confiança pública.
- As notificações de lesões vacinais não são investigadas de forma adequada.
- As agências que supervisionam a segurança das vacinas devem ser proibidas de promover vacinas.
- Os dados dos estudos de segurança das vacinas devem ser divulgados ao público para que cientistas independentes possam replicar os resultados.

428.

Autores de estudos importantes publicados nas principais revistas médicas têm conflitos

de interesse que influenciam os resultados do estudo

> *"O conflito de interesses é generalizado entre os autores de manuscritos publicados e esses autores são mais propensos a apresentar resultados positivos."*

Friedman LS, Richter ED. **Relação entre conflitos de interesse e resultados de pesquisas.** *J Gen Intern Med* 2004 Jan; 19 (1): 51-56.

- Os pesquisadores analisaram 398 estudos publicados nas 2 principais revistas médicas - *New England Journal of Medicine* (NEJM) e *Journal of the American Medical Association* (JAMA) - para determinar a) suas fontes de financiamento eb) se há uma ligação entre os resultados do estudo e conflitos de interesse.
- As empresas privadas financiaram 38% dos estudos publicados no NEJM e 35% dos estudos no JAMA. As 5 principais empresas que patrocinam esses estudos eram todas grandes fabricantes de vacinas / medicamentos.
- Quase 39% dos estudos que investigaram tratamentos farmacêuticos tiveram autores com conflitos de interesse.
- Houve uma relação estatisticamente significativa entre os estudos conduzidos por autores com conflitos de interesse e os resultados positivos da pesquisa (odds ratio, OR = 2,64). A associação foi ainda mais forte quando se usou uma definição de conflito de interesses menos restritiva: (OR = 7,32).
- As chances são extremamente pequenas de que resultados negativos do estudo sejam publicados por autores com conflitos de interesse: (OR = 0,05).
- Autores com conflitos de interesse têm até 20 vezes menos probabilidade de publicar estudos com resultados negativos do que autores sem conflitos de interesse.
- Este estudo fornece fortes evidências de que os conflitos de interesse na pesquisa biomédica são generalizados e que os sistemas atuais de supervisão são ineficazes no monitoramento dessa séria ameaça à integridade da ciência.

429.

Meta-análises de produtos farmacêuticos não informam conflitos de interesse

"Entre um grupo de meta-análises de tratamentos farmacológicos publicados em revistas biomédicas de alto impacto, as informações sobre o financiamento do estudo primário e os conflitos de interesse dos autores para os ensaios clínicos randomizados incluídos foram raramente relatados".

Roseman M., Milette K., et al. **Relatórios de conflitos de interesse em meta-análises de ensaios de tratamentos farmacológicos.** *JAMA* 2011, 9 de março; 305 (10): 1008-17.

- Meta-análise é um grande estudo que usa técnicas estatísticas para integrar dados de vários ensaios clínicos randomizados independentes.
- Este estudo investigou se meta-análises de tratamentos farmacêuticos relatam conflitos de interesse divulgados nos estudos originais.

Das 29 meta-análises revisadas (que incluíram 509 estudos randomizados e controlados), apenas 2 (7%) relataram quem financiou o estudo e nenhum relatou os laços financeiros dos autores com a indústria farmacêutica.

Em 7 das 29 meta-análises revisadas, cada estudo subjacente foi financiado pela indústria farmacêutica ou teve autores com vínculos financeiros com a indústria farmacêutica. No entanto, apenas 1 dessas 7 meta-análises relatou a fonte de financiamento e nenhuma relatou uma ligação monetária entre os autores do estudo e a indústria.

430.

Roseman M, Turner EH, et al. **Relatórios de conflitos de interesse de ensaios de drogas em revisões Cochrane: estudo transversal.** *BMJ* 2012, 16 de agosto; 345: e5155.

"Este estudo descobriu que a maioria das revisões Cochrane de ensaios de drogas não relatou informações sobre fontes de financiamento de ensaios ou vínculos financeiros autor-indústria do ensaio , incluindo emprego, dos ensaios incluídos. Quando essas informações foram relatadas, os padrões de relatórios eram inconsistentes. "

431.

O CDC recebe dinheiro da indústria farmacêutica que influencia as decisões que toma sobre o bem-estar público

“A imagem do CDC como um cão de guarda independente da saúde pública deu-lhe enorme prestígio, e suas recomendações são ocasionalmente aplicadas por lei. Apesar da isenção de responsabilidade da agência, o CDC recebe milhões de dólares em doações e financiamento da indústria, tanto direta quanto indiretamente, e várias ações e recomendações recentes do CDC levantaram questões sobre a ciência que cita, as diretrizes clínicas que promove e o dinheiro que representa levando."

Lenzer J. **Centros para Controle e Prevenção de Doenças: protegendo o bem privado?** *BMJ*
15 de maio de 2015; 350: h2362.

- O CDC afirma não ter negociações financeiras com os fabricantes de produtos comerciais, mas isso não é verdade.
- Em 1992, o Congresso aprovou uma legislação que criou a CDC Foundation, sem fins lucrativos , para encorajar as relações entre o CDC e a indústria. As empresas farmacêuticas doam para a Fundação CDC.
- O CDC recebe milhões de dólares anualmente em “financiamento condicional” de empresas e da Fundação CDC. O CDC usa fundos condicionais para supervisionar recomendações e estudos controversos. As empresas podem punir o CDC se ele realizar pesquisas que afetem seus lucros.
- O financiamento da indústria insere um viés nas recomendações de tratamento e nos resultados do estudo, o que é inaceitável para uma agência de saúde pública.

O CDC tem uma falta de supervisão sistêmica de seu programa de ética.

A alta credibilidade do CDC entre os médicos seria ameaçada se eles soubessem que isso exige dinheiro das empresas farmacêuticas.

O fato de que o CDC tira dinheiro da indústria não pode ser corrigido pedindo-se que o CDC seja mais ético e evite conflitos de interesse. Os legisladores dos EUA causaram este problema e podem

fazer novas leis para resolver o problema.

432.

Não há exigência de que os autores de estudos randomizados e controlados por placebo altamente citados divulguem a composição do placebo

> *"A falha em relatar a composição do placebo compromete a base sobre a qual as decisões médicas são baseadas e sobre as quais o destino de vidas pode repousar".*

Golomb BA, Erickson LC, et al. **O que há nos placebos: quem sabe? Análise de randomizado, ensaios controlados** . *Ann Intern Med* 2010; 153 (8): 532-35.

- Embora os placebos possam influenciar os resultados do estudo, não há regulamentos que orientem a composição do placebo.
- Este estudo foi desenhado para avaliar a frequência com que os pesquisadores especificam a composição dos placebos em ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo publicados em periódicos com alto fator de impacto. Um total de 176 estudos que usaram pílulas, injeções e outros métodos de tratamento foram incluídos.
- Em estudos que usaram pílulas, 92% não divulgaram os ingredientes do placebo. Em 74% dos estudos que usaram injeções e 72% usando outros métodos de tratamento, a composição do placebo não foi divulgada.
- Acredita-se amplamente que os placebos são fisiologicamente inertes. No entanto, nenhuma substância é conhecida por ser fisiologicamente inerte.

Placebos que não são neutros podem ter efeitos que influenciam os resultados do estudo.

Quando os estudos não fornecem detalhes suficientes sobre as intervenções com placebo, a replicação do estudo não é possível.

Os estudos que não conseguem identificar os ingredientes do placebo violam os padrões científicos básicos.

433.

A maioria dos estudos médicos publicados são falsos

"Para a maioria dos designs e configurações de estudo, é mais provável que uma alegação de pesquisa seja falsa do que verdadeira. Além disso, para muitos campos científicos atuais, os resultados de pesquisas alegadas podem muitas vezes ser simplesmente medidas precisas do viés prevalecente. "

Ioannidis JP. **Por que a maioria das descobertas de pesquisas publicadas são falsas.** *PloS Med,* agosto de 2005; 2 (8): e124.

- Este artigo demonstra que a maioria dos resultados de pesquisas publicadas são falsos.
- O viés, que produz resultados falsos, pode ocorrer a partir de uma combinação de fatores, incluindo a escolha dos autores do desenho do estudo, dados, manipulação na análise ou relato seletivo dos resultados.
- As descobertas têm menor probabilidade de serem verdadeiras quando o efeito é pequeno, quando há grande flexibilidade no desenho do estudo e métodos analíticos, quando há interesses financeiros e quando mais equipes estão buscando significância estatística.
- Algumas descobertas serão falsas devido à variabilidade ao acaso, apesar de um desenho de estudo, dados, análise e apresentação ideais.
- Mesmo com grandes estudos randomizados e projetos de pesquisa precisos, o viés é um grande problema com análises manipuladas, resultados e relatórios seletivos.

Os dados podem ser usados de forma ineficiente, os pesquisadores podem não perceber relacionamentos estatisticamente significativos ou pode haver conflitos de interesse que ignoram ou ocultam descobertas significativas.

Conflitos de interesse em pesquisas biomédicas são comuns e raramente relatados.

A maioria das pesquisas biomédicas tem uma probabilidade muito baixa de fornecer descobertas verdadeiras. Mesmo grandes estudos epidemiológicos podem fornecer conclusões falsas.

O processo de revisão por pares pode ser usado para suprimir a publicação de descobertas que refutam as crenças existentes dos revisores em uma teoria científica ou em suas próprias descobertas. Isso pode condenar todo um campo de pesquisa a um falso dogma.

434.

Estudos médicos altamente citados , mesmo estudos randomizados controlados, são frequentemente refutados por estudos subsequentes

"Contradição e efeitos inicialmente mais fortes não são incomuns em pesquisas altamente citadas de intervenções clínicas e seus resultados. Controvérsias são mais comuns com estudos não randomizados altamente citados , mas mesmo os ensaios randomizados mais citados podem ser contestados e refutados ao longo do tempo ".

Ioannidis JP. **Efeitos contraditórios e inicialmente mais fortes em pesquisas clínicas altamente citadas.** *JAMA* 13 de julho de 2005; 294 (2): 218-28.

- Os estudos publicados sobre a eficácia das intervenções médicas às vezes são refutados por estudos subsequentes que fornecem conclusões opostas ou mostram que as descobertas originais eram muito fortes.
- Este artigo comparou 45 dos estudos mais citados com estudos subsequentes de tamanho de amostra comparável e projetos semelhantes ou melhor controlados. (Os estudos mais citados recebem mais atenção e têm a maior influência sobre o pensamento científico e o debate.)
- Trinta e um por cento dos estudos de pesquisa clínica originais altamente citados foram contestados ou demonstraram ter efeitos exagerados em estudos subsequentes.
- Oitenta e três por cento dos estudos não randomizados altamente citados e 23% dos estudos randomizados controlados foram contestados ou demonstraram ter efeitos exagerados em estudos subsequentes.
- Estudos que não foram tão citados tiveram proporções de resultados contraditórios semelhantes aos dos mais citados.

O viés de publicação, onde os periódicos favorecem a publicação rápida e proeminente de estudos com resultados estatisticamente significativos (versus aqueles sem resultados significativos), pode contribuir para o alto número de estudos refutados.

Os achados de estudos recentes - mesmo aqueles com evidências impressionantes - devem ser lidos com

Cuidado.

435.

Qualquer pessoa que critica vacinas pode ser injustamente suprimida, exposta a ameaças, censura e perda de seu sustento

"De acordo com os mais elevados ideais da ciência, as ideias devem ser julgadas por seus méritos e abordadas por meio de evidências e lógica reunidas. A supressão da dissidência é uma violação desses ideais. "

Martin B. **Sobre a Supressão da Dissidência da Vacinação.** *Sci Eng Ethics* 2015; 21 (1): 143-57.

- Alguns defensores da vacinação acreditam que qualquer pessoa que critica as vacinas não pode ter credibilidade. Eles podem ser rotulados como antivacinas ou anticientíficas , o que implica que não há preocupações científicas legítimas sobre a vacinação.
- Médicos ou cientistas que questionam as vacinas são considerados ameaças à percepção pública de que todos os especialistas apóiam a vacinação.
- Qualquer pessoa que questionar as opiniões dominantes sobre as vacinas está sujeita a abusos, incluindo ameaças, queixas formais, censura e perda de seu meio de vida.
- Os proponentes da vacinação suprimem a dissidência de maneiras injustas. Os métodos incluem espalhar rumores que ameaçam a reputação profissional, assédio e negação de financiamento ou acesso a material de pesquisa.
- Existe um duplo padrão na pesquisa biomédica e de vacinas. Quando visões ortodoxas são promovidas, graves violações éticas, como conflitos de interesse não declarados, uso de falsos placebos e retenção de provas, são freqüentemente ignoradas.
- A supressão da dissidência impede o debate aberto e impede os defensores da vacina de considerar todas as evidências disponíveis.
- O avanço científico requer ideias ortodoxas desafiadoras. A supressão da dissidência envia um aviso aos cientistas e tem um efeito assustador na pesquisa.
- A liberdade de expressão e a capacidade desimpedida de investigar tópicos impopulares são essenciais para o progresso científico.

436.

As autoridades estão rastreando informações antivacinas no Internet

"Informações sobre conexões sociais podem ser úteis na vigilância de opiniões para fins de saúde pública."

Zhou X, Coiera E, et al. **Usando informações de conexão social para melhorar a mineração de opinião: identificando sentimentos negativos sobre vacinas contra o HPV no Twitter.** *Stud Health Technol Inform* 2015; 216: 761-765.

Neste artigo, os pesquisadores examinaram maneiras pelas quais os programas de computador poderiam ser projetados para melhorar os métodos de vigilância no Twitter para identificar com mais precisão as opiniões antivacinas .

437.

Dunn AG, Leask J, et al. **Associações entre exposição e expressão de opiniões negativas sobre vacinas contra o papilomavírus humano nas redes sociais: um estudo observacional.** *J Med Internet Res* 2015, 10 de junho; 17 (6): e144.

"Esta pesquisa pode ser útil para identificar indivíduos e grupos atualmente em risco de exposição desproporcional à desinformação sobre as vacinas contra o HPV."

- Neste artigo, os pesquisadores procuraram determinar se a exposição a opiniões negativas sobre as vacinas contra o HPV no Twitter está associada à expressão subsequente de opiniões negativas.

  Entre outubro de 2013 e abril de 2014, 83.551 tweets que incluíam termos relacionados às vacinas contra o HPV foram analisados por um "classificador de aprendizado de máquina" e classificados como negativos ou neutros / positivos.

  Aproximadamente 38% das pessoas que foram expostas a uma maioria de tweets negativos sobre vacinas contra o HPV posteriormente postaram um tweet negativo, em comparação com 11% das pessoas que foram expostas a uma maioria de tweets positivos e neutros (risco relativo, RR = 3,46).

438.

Autoridades querem censurar a liberdade de expressão e anti-vacinas
informação na internet

"Comunidades online com maior liberdade de expressão levam ao domínio das vozes antivacinas. A moderação do conteúdo pelos editores pode oferecer equilíbrio entre a liberdade de expressão e a exatidão factual. Os comunicadores de saúde e as instituições médicas precisam intensificar sua atividade na Internet ".

Venkatraman A, Garg N, Kumar N. **Maior liberdade de expressão na Web 2.0 se correlaciona com a predominância de pontos de vista vinculando vacinas ao autismo.** *Vaccine* 2015, 17 de março; 33 (12): 1422-25.

- Neste artigo, quatro grandes sites da Internet foram analisados para determinar quanta liberdade de expressão cada site permite, medida por pontos de vista que sustentam uma ligação entre vacinas e autismo.
- O YouTube permite que os usuários pesquisem por relevância, o que permite que o material carregado de qualquer pessoa chegue ao topo dos resultados de pesquisa. O algoritmo de pesquisa do Google oferece vantagens para páginas da web que foram vinculadas a muitas outras páginas da web.
- A Wikipedia tem editores que removem informações que não são suportadas pelo que eles determinam serem fontes confiáveis. O PubMed permite apenas que publicações científicas indexadas apareçam em uma pesquisa.
- Neste estudo, as visualizações antivacinas foram mais prevalentes em sites onde maior liberdade de expressão é permitida.

Com o surgimento da internet, as fontes confiáveis e credenciadas de informação não são mais valorizadas como antes, o que permitiu que a controvérsia entre a vacina e o autismo florescesse.

Alterar o algoritmo de busca do Google para dar vantagem a fontes de "qualidade" poderia reduzir as visões anticientíficas , mas não seria tão eficaz quanto a moderação por editores humanos.

Em situações científicas, pode ser desejável bloquear opiniões divergentes. Os editores podem modular a liberdade de expressão para reduzir os pontos de vista alarmistas sobre vacinas.

Sobre o autor

Neil Z. Miller é jornalista de pesquisa médica e diretor do *Thinktwice Global Vaccine Institute* . Ele dedicou os últimos 25 anos a educar pais e profissionais de saúde sobre vacinas, incentivando o consentimento informado e as leis não obrigatórias . Ele é o autor de vários livros sobre vacinas, incluindo *Manual de Segurança de Vacinas para Famílias Preocupadas e Profissionais de Saúde, Tome uma Decisão de Vacina Informada para a Saúde de Seu Filho* (com o Dr. Mayer Eisenstein) e *Vacinas: São realmente seguras e eficazes?* Organizações anteriores para as quais ele lecionou incluem a International Chiropractic Pediatric Association, o International College of Integrative Medicine, o Autism One, o Maximized Living e o Culture of Life Institute. O Sr. Miller é formado em psicologia e é membro da Mensa. Ele mora no norte do Novo México.

Informações de compra

A Revisão de Miller dos Estudos Críticos de Vacinas (ISBN: 978-188121740-4) pode ser adquirida diretamente na *New Atlantean Press* . Ligue para 505-983-1856. Ou envie $ 21,95 (em fundos dos EUA), mais $ 5,00 para envio de mídia (ou $ 7,00 para envio prioritário) para:

New Atlantean Press

PO Box 9638, Santa Fe, NM 87504

505-983-1856 (telefone e fax)
Email: think@thinktwice.com

Este livro também está disponível em muitas livrarias excelentes.

Livrarias / Bibliotecas / Varejistas: Encomende na Midpoint Trade Books, Ingram, Baker & Taylor ou New Atlantean Press.

Pais, quiropráticos, naturopatas e outros compradores fora da loja : Ganhe um desconto de 40% na compra de 5 ou mais cópias (multiplique o custo total das compras por x 0,60). Adicione 9% para o frete. *Descontos maiores estão disponíveis*. Ligue ou envie um email para obter descontos por quantidade de caixas e taxas de envio.

Taxas de envio

Estados Unidos (1 ou 2 livros): Por favor, adicione $ 5,00 para o correio de mídia (leve de 1 a 3 semanas para o seu pedido chegar) ou inclua $ 2,00 extras ($ 7,00 no total) para envio prioritário.
Canadá e México: Adicione $ 24,00 para envio de prioridade global.
Europa, Ásia e Austrália: adicione $ 26,00 para envio de prioridade global.

Mais recursos de vacinas

Vaccine Safety Manual para famílias envolvidas e Profissionais de saúde, 2 nd edição (ISBN: 978-18812174037-4). O guia mais extenso para doenças relacionadas à vacina e riscos da vacina. Inclui mais de 1.000 citações científicas. Mais de 100 tabelas, gráficos e ilustrações complementam o texto. Este manual enciclopédico de saúde é um acréscimo importante à biblioteca doméstica de cada família e será consultado continuamente. Código: VSM (352 páginas) $ 19,95.

Faça uma decisão informada sobre a vacina (ISBN: 978-188121736-7). Um excelente recurso de vacina pelo Dr. Mayer Eisenstein, MD e Neil Z. Miller. Inclui informações essenciais sobre todas as vacinas infantis. Código: MIV (224 páginas) $ 14,95.

Vacinas: são realmente seguras e eficazes? (ISBN: 978-188121730-5). Um excelente livro introdutório sobre questões de segurança e eficácia de vacinas. Inclui 30 gráficos e mais de 900 citações. Código: VAC (128 páginas) $ 12,95.

CATÁLOGO ONLINE: *New Atlantean Press* oferece livros adicionais e outros recursos:

www.vacbook.com / www.thinkchoice.com

Health/Parenting/Childcare

Primum non nocere is Latin for "First, do no harm," one of the guiding principles of medical care. Yet there is a large body of scientific evidence confirming numerous vaccine safety deficits that counteract well-publicized benefits. For example, several studies in this book show that mercury and aluminum in vaccines can cause neurological, immunological and developmental harm. Other studies show that childhood vaccines are associated with an increased risk of cancer, allergies, seizures, bleeding disorders, and type 1 diabetes.

The peer-reviewed scientific studies in this book also show that...

- A history of measles and mumps is protective against fatal heart attacks and strokes.
- The pertussis vaccine caused virulent vaccine-resistant strains of pertussis to emerge.
- Chickenpox vaccines reduced cases of chickenpox but increased cases of shingles.
- Children have an increased risk of requiring emergency care after receiving MMR.
- Vaccinated people can spread disease, making "herd immunity" an unrealistic goal.
- Many doctors and nurses are unvaccinated due to concerns about adverse reactions.
- Parents who reject vaccines for their children are highly educated.

"If you trust vaccines to protect you without harm, then you need to read this book."
—Robert Jay Rowen, MD

"Neil Miller's book is a tour de force and a clarion voice championing the cautionary principle: 'When in doubt, minimize risk.' Let's talk science. Read this book. The truth will keep you and your children protected."
—Bradford S. Weeks, MD

"This book should be required reading for every doctor, medical student and parent. Reading this book will allow you to make better choices when considering vaccination."
—David Brownstein, MD

Many people sincerely believe that all vaccines are safe, adverse reactions are rare, and no peer-reviewed scientific studies exist showing that vaccines can cause harm. This book — *Miller's Review of Critical Vaccine Studies* — provides the other side of the story that is not commonly told. It contains summaries of 400 important scientific papers to help parents and researchers enhance their understanding of vaccinations.

New Atlantean Press
ISBN 978-188121740-4
90000>
9 781881 217404